

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N^o 544

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre TANRET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Licencié ès sciences.

Né le 11 juillet 1909, à Paris.

**Les Lipides
du
Liquide Céphalo-Rachidien**
Contribution à leur étude

Travail fait dans le Service du D^r Barbé à l'Hospice de la Salpêtrière

Président : M. P. LEREBoullet, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre TANRET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Licencié ès sciences.

Né le 11 juillet 1909, à Paris.

Les Lipides
du
Liquide Céphalo-Rachidien
Contribution à leur étude

Travail fait dans le Service du D^r Barbé à l'Hospice de la Salpêtrière

Président : M. P. LEREBoullet, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N...
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance médico-sociale	CROUZON.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FÉY Urologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
BOULIN Pathologie médicale.	gie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGT'ENAU.... Pathologie médicale.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOL.. Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{re} J. LEVY .. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ... Pathologie médicale.
MOREAU Pathologie médicale.

MM.
MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SANNIE Chimie biologique.
SENEQUE Pathologie chirurgicale.
TROISIER Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
LEROUX Anatomie pathologique.
PHILIBERT ... Bactériologie.
VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VAL-
LERY-RADOT.
SÉZARY.
 } Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCC.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
SCHWARTZ.
VELTER.
 } Clinique chirurgicale.

MM.
ECALLE.
METZGER.
 } Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551431_0036

A LA MÉMOIRE
DE MON GRAND-PÈRE

CHARLES TANRET
Pharmacien.

ET

A CELLE DE MON PÈRE
LE DOCTEUR GEORGES TANRET

Qui ont honoré la France par leurs travaux en Chimie Biologique.

A MON GRAND-PÈRE
LE DOCTEUR A. BEAUDIER

A MA MERE

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

Officier de la Légion d'Honneur.

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin de l'Hôpital des Enfants Assistés.

*Qui a été mon Maître en pédiatrie et
m'a fait le grand honneur de bien vou-
loir présider cette Thèse.*

*En témoignage de ma très respectueuse
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin de la Pitié.

*Dont nous avons été depuis toujours un
élève très attaché. Ce faible hommage de
notre respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BARBÉ

Médecin de la Salpêtrière.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui a été profondément bon pour moi.
En hommage de toute ma reconnais-
sance et de notre très respectueuse affec-
tion.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

1928-1929 MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN

Externat :

1930-1931 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALGLAVE
1931-1932 MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
1932-1933 MONSIEUR LE DOCTEUR SAINTON
MONSIEUR LE DOCTEUR CHIRIE
1933 MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

Internat Provisoire :

1933-1934 MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet
MONSIEUR LE DOCTEUR H. JANET.

Internat :

1934-1935 MONSIEUR LE DOCTEUR CHIRIE
MM. LES DOCTEURS VURPAS ET BARBÉ
1935-1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEZARY
MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET
1936-1937 MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet
1936-1937 MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet
1937-1938 MONSIEUR LE DOCTEUR NICAUD
MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LELONG

Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEVESQUE

Médecin des Hôpitaux de Paris.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUIMBELLOT

Chirurgien de l'Hôpital Beaujon-Clichy.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DIGONNET

Accoucheur des Hôpitaux de Paris.

A MES ANCIENS CONFÉRENCIERS D'INTERNAT :

MESSIEURS LES DOCTEURS DE SEZE, SOULIE,
LENEGRE

Médecins des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR PATEL

Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR G. PERRIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

A MONSIEUR CHEYMOL

Pharmacien de l'Hôpital Bretonneau.

*Avec mes sentiments de respectueuse
gratitude.*

A MES AMIS QUI M'ONT TANT AIDÉ

JEAN MATET

Ingénieur Chimiste.

RAYMOND HENRY

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris.

En toute amitié.

INTRODUCTION

L'étude des lipides du liquide céphalo-rachidien n'a guère été entreprise en France : on ne trouve, dans les diverses publications françaises que peu de documents relatifs à ce sujet. Ces documents sont fréquemment contradictoires, souvent déjà anciens : encore ne portent-ils que sur le cholestérol du liquide céphalo-rachidien.

Cette constatation nous a encouragés, au début de ce travail; et, pour notre part, nous avons regretté d'avoir ignoré pendant trop longtemps plusieurs travaux étrangers importants, relatifs à cette question. Il est hors de doute que leur connaissance nous aurait épargné du temps et des déboires. Nous devons reconnaître cependant, qu'en ignorant ces résultats, nous avons été conduits à les vérifier par une autre méthode et à étayer ainsi leur réalité.

Au cours de cette étude, nous avons rencontré plusieurs ordres de difficultés.

La première de ces difficultés était de recueillir des échantillons suffisamment abondants et variés de L. C. R. Nous avons été à cela largement aidés : d'abord par notre Maître, le Docteur BARBÉ, qui a toujours été pour nous d'une bonté vraiment paternelle, nous ouvrant les portes de ses services de Bi-

cêtre et de la Salpêtrière et ne nous ménageant ni ses démarches, ni ses conseils : et aussi par nos collègues dans l'internat, à Cochin, à l'Hôtel-Dieu, à Lariboisière, à la Pitié, à la Salpêtrière, à Saint-Antoine; en particulier par nos amis P. TAVEAU, H. BOUR et LE LOCH; par Mme C. de BORTON, laborantine à la Pitié.

Une autre difficulté venait de la quantité très minime de lipides contenue dans le L. C. R. Nous n'aurions pu entreprendre leur extraction, leur dosage, leur étude, sans les conseils de Monsieur CHEYMOL, Pharmacien de l'Hôpital Bretonneau et sans l'aide active de nos amis Raymond HENRY, Interne en Pharmacie et Jean MATET, Ingénieur-Chimiste.

Nous avons grand gré aussi à notre ami, Pierre WIRTH, Docteur en Pharmacie, qui n'a pas épargné sa peine en nous aidant à explorer une bibliographie allemande assez touffue. C'est grâce à eux tous que nous pouvons présenter les premiers résultats de ce travail en cours : nous les en remercions du fond du cœur.

HISTORIQUE

L'idée de rechercher des lipides dans le L. C. R. n'est pas nouvelle. Elle se présente immédiatement à l'esprit lorsque l'on songe aux rapports étroits qui existent entre cet organe si gras, qu'est le système nerveux central, et le liquide céphalo-rachidien qui le baigne. Il est logique aussi de se demander si les différentes maladies du système nerveux central n'influent pas sur la teneur en lipides du L. C. R., en faisant passer dans ce liquide des produits de désintégration du tissu nerveux, lipides ou substances de leur dédoublement.

Armand GAUTHIER, dans son *Traité de Chimie Biologique* (1897) reproduit, pour la teneur en graisse du L. C. R. les résultats d'une analyse de Ch. ROBIN, d'après laquelle il y aurait 9 cgr de graisse au litre et 21 cgr. de cholestérine. Ce liquide devait être profondément anormal, si on juge par sa teneur en albumine (1 gr. 10).

Dans sa revue d'ensemble sur le L. C. R., si remarquable à beaucoup d'égards, MESTREZAT ne signale pas en 1912 la présence de lipides dans le L. C. R. « Il n'existe pas de dosage de graisse effectué sur le L. C. R. physiologique ». Il cite des chiffres qui se rapportent tous à des hydrocéphales, et qui nous paraissent cependant intéressants :

Graisse + Cholestérol = 0 gr. 07 à 0 gr. 05 par litre
(RUDDLER, 1833, MARCHAND, 1840).

1. Pour ce qui est de l'*extrait lipoidique total*, la question n'a pas été vraiment étudiée jusqu'en 1931. C'est à cette date que paraît le travail de HANS KNAUER et LÉOPOLD HEIDRICH, de Breslau sur les lipides du L. C. R. Ces auteurs, après 4 années d'étude, donnent le résultat de dosages pratiqués sur de grandes quantités de L. C. R. : pas moins de 100 cc. par échantillon, retirés en vue de pratiquer des encéphalographies. Ils donnent un chiffre physiologique (43 mgr. 8), en étudiant les variations dans les diverses affections nerveuses. Dans ce travail fondamental, les auteurs étudient parallèlement la teneur en phosphatides et en Cholestérol du L. C. R.

Depuis cette date, à notre connaissance, il n'existe aucun autre travail sur l'*extrait lipoidique total* du L. C. R.

2. *Les Phosphatides*. Ont été peu étudiées; on ne peut citer que les chiffres de KNAUER et HEIDRICH dans le travail mentionné ci-dessus étant de OTTO SEUBERLENG (1937).

3. *Le cholestérol* dans le L. C. R. a, par contre, été recherché et rencontré depuis fort longtemps.

MESTREZAT en 1912 cite l'opinion de SCHLOSSBERGER, MULLER, SALKORWSKI, PANZER, d'après laquelle il existe des traces de cholestérol dans le L. C. R.

Cependant, on peut dire que jusqu'en 1928, l'existence du cholestérol dans le L. C. R. est restée dou-

teuse, très discutée. BARTH cite 19 auteurs qui, avant cette date, nient son existence. Parmi les auteurs qui mentionnent la cholestérine, les chiffres donnés comme normaux, apparaissent comme très contradictoires et souvent très élevés :

70 à 140 mgr. au litre pour CHAUFFARD, LAROCHE, GRIGAUD (1911).

100 mgr. au litre pour FABUS.

4 mgr. au litre pour BECKTOW.

17 mgr. au litre pour LEVAY et MOSONYI.

En 1928, ESKUCHEN et LICKINT affirment l'existence fréquente de cholestérol dans le L. C. R. La même année, KULKOW et SCHAMBUROW étudient les variations pondérales du cholestérol dans la syphilis cérébrale, la paralysie générale, le tabès, la méningite. Mais c'est encore le travail de KNAUER et HEIDRICH qui fait date dans cette étude. Les quantités massives de L. C. R. qu'ils examinaient leur a permis de confirmer l'existence presque constante de cholestérol dans le L. C. R.; d'en préciser la teneur et d'en étudier les variations pathologiques.

Dans ces dernières années, cette question a été l'objet de divers travaux : signalons parmi les plus importants :

— celui de PLAUT et RUDY, paru en 1933 qui donne une excellente technique de microdosage du cholestérol dans le L. C. R. et qui étudie les variations du cholestérol dans 387 cas;

— celui de HOLTHAUS et WICHMANN, 1934;

— celui de BARTH, 1936;

— enfin celui de notre ami, le Médecin-Commandant GERMAIN et de son collaborateur, M. BABIN, sur le cholestérol dans la méningite tuberculeuse (1937).

4. *La choline* a été recherchée, de même que la cholestérine, de bonne heure, si l'on se rappelle que l'usage de la P. L. remonte à 1890. Dès cette année, GRUMPRECHT la signale dans le L. C. R.

Ce point a été repris en 1903 par HALLIBURTON et MOTT qui donnent un procédé pratique d'extraction de la choline du L. C. R., grâce à sa précipitation par le $Pt\ Cl^+$ en milieu alcoolique fort. DONATH en 1905, perfectionne la méthode; DENIGÉS montre qu'on peut obtenir, avec la choline du L. C. R., des cristaux de périodure de choline assez voisins, par leur aspect, de ceux qui ont été décrits par FLORENCE, à partir de la choline du sperme. Cependant, aussi bien par la précipitation sous forme de chloro-platinate, que par la précipitation sous forme de périodure, les cristaux isolés ne sont pas parfaitement caractéristiques. D'autres corps peuvent donner des cristaux similaires, en particulier la bétaine, et ROSENHEIM, en 1907, montre le caractère hétérogène des précipités cristallins obtenus par ces différentes méthodes. En 1912, MESTREZAT nie, dans sa monographie sur le L. C. R., l'existence de choline. La question semble avoir été tranchée en 1915 d'une part par HUNT et d'autre part, par GUGGENHEIM et LÖFLER.

Ces auteurs ont pu séparer et doser la choline par un nouveau procédé, biologique cette fois : en acéty-

lant la choline, on multiplie 1.000 fois son action physiologique sur les muscles lisses. Grâce à cette méthode, l'existence de choline dans le L. C. R. a été définitivement démontrée.

Depuis cette date la choline ou ses dérivés ont été rencontrés dans le L. C. R. par quelques auteurs, en particulier par C. NOCHIMOWSKI, au cours d'un certain nombre de maladies nerveuses ou mentales (1937).

5. Signalons encore que certains auteurs ont cru reconnaître dans le L. C. R. la présence de *galactose*, qui dériverait évidemment des cérébrosides.

Ces auteurs ayant évaporé dans le vide 40 cc. de L. C. R. provenant d'hydrocéphales, oxydent le résidu par une petite quantité de N O^3 4, densité 1,2. Ils obtiennent un résidu cristallin, difficilement soluble dans l'eau, fondant à 209° , et qui serait pour eux de l'acide mucique; cet acide, on le sait, se produit par oxydation du galactose. La galactozazone n'a jamais pu être formée dans les résidus d'évaporation du L. C. R. (GERMAIN et BABIN). La présence de galactose dans le L. C. R., reste donc actuellement très douteuse. Ce point important nécessiterait de nouveaux travaux.

6. *Le phosphore*. La phosphotorachie totale a été étudiée par MESTREZAT, DONATH, MERRIT et BAUER (1931) et surtout par J. CAYLA (1934). Le phosphore lopoïdique n'a guère été étudié que par O. SEUBERLENG (1937).

C'est ainsi qu'à l'heure actuelle, l'étude de l'extrait lipoïdique total du L. C. R. est encore très rudimentaire. On ne connaît pas avec certitude les proportions de la partie saponifiable, de la partie insaponifiable, et dans chacune de ces portions, la nature d'une partie de ses constituants. Dans le saponifiable, on ne connaît, d'une façon un peu précise, que le pourcentage des phosphatides; dans l'insaponifiable, on ne connaît que la teneur et les variations de la cholestérol, la présence de la choline. Il faut reconnaître que la raison de cette obscurité est l'extrême petitesse de l'extrait lipoïdique total, tel qu'on l'obtient à partir de 15 à 20 cc. de L. C. R., quantité déjà importante dans la pratique médicale. Actuellement le poids de l'extrait lipoïdique total, la teneur en cholestérol et en phosphore sont sans doute, dans ces conditions, tout ce que l'on peut demander à la Chimie.

A côté de ce premier problème qui consiste dans la reconnaissance, le dosage et l'étude des lipides du L. C. R., un deuxième problème se pose : quelle est l'origine de ces lipides ?

S'agit-il de lipides venus du sang, ayant traversé la barrière vasculaire à la faveur d'une perméabilité normale ou exagérée à ces substances ? Ou bien s'agit-il de lipides dus à la désintégration du système nerveux lui-même ? La solution de cette question serait du plus haut intérêt pour le diagnostic.

Ce point de vue a occupé les chercheurs dès l'origine. C'est précisément dans l'espoir de prouver une

désintégration des éléments du système nerveux central qu'on a été amené à rechercher la choline dans le L. C. R. et plus tard la cholestérine.

Nous signalerons à ce point de vue l'intéressant article de P. BUCHLER, 1927 et surtout le travail tout à fait remarquable publié par PLAUT et RUDY en 1933. Nous aurons à revenir sur ces résultats obtenus par la voie expérimentale. Mais nous constaterons qu'on a peut-être pas tiré tout ce que l'on pouvait tirer de l'étude minutieuse des constituants chimiques des lipides du L. C. R. en comparant leur pourcentage à celui qu'ils ont dans les graisses du sang, les graisses du système nerveux central. C'est à cette comparaison que nous nous essaierons dans ce travail qui est encore en cours.

PLAN

- I) Dans une première partie, nous exposerons les méthodes de travail.
- II) Dans une deuxième partie nous envisagerons la teneur du L. C. R. en lipides, à l'état physiologique et dans les circonstances pathologiques
- III) Dans une troisième partie, nous chercherons, autant qu'il nous est possible actuellement, de préciser l'origine des lipides du L. C. R.

PREMIERE PARTIE

EXTRACTION DES LIPIDES — DOSAGE DU CHOLESTEROL — DOSAGE DES LECITHINES — DOSAGE DU PHOSPHORE LIPOIDIQUE

Les méthodes employées diffèrent suivant les auteurs et suivant les buts de l'analyse : elles nécessitent des prises d'essai de L. C. R. très différentes. Nous examinerons :

1. Les techniques proposées pour le dosage du cholestérol, puis le dosage des lécithines par la méthode de Bloor, telle que cet auteur l'a indiquée pour l'étude de l'extrait lipoïdique du sang.

2. Nous exposerons ensuite la méthode qui nous a servi et qui permet, sur une prise d'essai de 10 à 20 cc. de L. C. R., normal ou subnormal, de doser :

L'extrait lipoïdique total.

Le cholestérol.

Le phosphore lipoïdique.

1) Dosage du cholestérol dans le L. C. R.

a) La technique qui a été employée par KNAUER et HEIDRICH a été la méthode de Bloor. Nous la résume-

rons un peu plus loin. Disons simplement avec PLAUT et RUDY, que cette technique complète nécessite de grandes quantités de L. C. R.; qu'en tout cas, si on veut l'appliquer, il faut, comme KNAUER et HEIDRICH l'ont fait, réduire les 100 cc. de L. C. R. à 2 ou 3 cc., par ébullition dans le vide à 37°, épuiser par le mélange alcool éther, et dissoudre le produit de l'évaporation de ce mélange dans une très faible quantité de chloroforme (quelques cc.). Si non, la quantité cholestérol est trop faible pour donner un résultat colorimétrique précis par la réaction de Liebermann.

b) La technique qui a été employée par PLAUT et RUDY, 1933, constitue un microdosage tout à fait remarquable.

Ils ont d'abord constaté que la réaction de Liebermann est encore positive pour

1,5 γ dans 1/4 de cc. de chloroforme, si l'on ajoute 1/10 de cc. d'anhydride acétique et 5/1000 de SO^4H^2 .

De la sorte, le dosage du cholestérol peut se faire dans 1 cc. de L. C. R., où précisément la teneur en cholestérine est rarement en dessous de 1,5 γ .

Voici la technique in extenso donnée par ces auteurs :

1 cc. de L. C. R., préalablement centrifugé, est prélevé à la pipette, mis dans un bécher de 10 cc., au dessiccateur à vide et à SO^4H^2 jusqu'à apparition de l'ébullition. La dessiccation est ensuite poursuivie pendant 24 ou 48 heures, sans jamais chauffer, pour ne pas altérer le produit. Le résidu sec de L. C. R. est repris dans 3 cc. d'un mélange à chloroformé-

alcool absolu; on maintient à l'ébullition 20 minutes.

Il reste 1 cc. dans le bécher. On centrifuge ce liquide 5 minutes à 3.000 tours; on décante.

On reprend le culot de centrifugation par 0 cc. 7 de chloroforme; on chauffe pour amener cette quantité de chloroforme à 0 cc. 5; on centrifuge 5 minutes.

On ajoute cet épuisement chloroformique au produit de décantation de la première centrifugation en les mélangeant dans un tube de 100 mm. de long sur 8 mm. de diamètre.

On chasse les derniers résidus d'alcool et d'eau qui peuvent gêner la réaction de Liebermann en portant le liquide au Bain-Marie, puis pendant 5 minutes dans le dessicateur sous un vide de 5 mm. de Hg.

Le résidu de cet évaporation colle au verre. On le dissout dans du chloroforme pur anesthésique. Ce chloroforme est évaporé, et le résidu de cet épuisement est desséché sous vide, en présence de P_2O_5 . Puis, ce résidu est redissout dans 1/4 de cc. de chloroforme, mis en présence de 1/10 de cc. d'anhydride acétique et de 5/1000 de cc. de SO^4H^2 .

Le résultat de la réaction de Liebermann sera lu, non pas au colorimètre, peu pratique pour ces faibles teneurs en cholestérol, mais à l'œil nu.

Il arrive que la solution chloroformique soit un peu jaune; PLAUT et RUDY conseillent d'ajouter dans les tubes étalons une trace (0 cc. 03) d'une solution chloroformique à 0,1 % d'acides gras céphaliques. Il est vrai que cette teinte jaune peut gêner, mais seulement pour des teneurs en cholestérol plus faibles que 2 mgr. au litre.

A notre avis, cette couleur ne gêne guère la lecture.

PLAUT et RUDY ont comparé leur méthode à la méthode de Bloor; ils ont trouvé sur le même échantillon 3 mgr. 9 au litre, au lieu de 3 mgr. 5, par la méthode, jusqu'à eux classique.

2) Dosage des lécithines et des céphalines.

a) La méthode générale que BLOOR a donné pour l'étude des lipides du sang comporte le dosage des lécithines. Nous allons revenir sur cette technique générale. Mais si l'on veut, uniquement, doser les lécithines, dans le poids de l'extrait lipoïdique total, BLOOR a indiqué la technique suivante, que nous rapportons dans ses grandes lignes : reprendre l'extrait lipoïdique par un excès d'acétone saturé de Mg Cl^2 . Dans ces conditions, les lécithines sont insolubles et le reste de l'extrait lipoïdique se dissout. On reprend cette quantité de lécithine et de céphaline par le mélange alcool-éther. On évapore cette solution de lécithine, et on fait agir sur ce poids de lécithine, une quantité donnée d'une solution N/10 de $\text{Cr}^2 \text{O}^7 \text{K}^2$ en présence de $\text{SO}^4 \text{H}^2$. Ce mélange oxyde la lécithine et les céphalines : il faut 3 cc. 11 de la solution N/10 de $\text{Cr}^2 \text{O}^7 \text{K}^2$ pour oxyder 1 mgr. de lécithine, 3 cc. 12 de cette solution pour oxyder 1 mgr. de céphaline. Il ne reste plus qu'à doser l'excès de $\text{Cr}^2 \text{O}^7 \text{K}^2$, ce qui se fait aisément par iodométrie : on calcule ainsi le

volume de la solution N/10 de $\text{Cr}^{2+} \text{O}^{7-} \text{K}^+$ qui est entré en réaction.

Cette méthode, nousa-t-il semblé, est difficilement applicable à l'étude des lipides du L. C. R. Ceux-ci sont en quantité très minime; BLOOR indique que sa technique convient à l'étude des lécithines dans 5 cc. de sang. Comme le L. C. R. contient environ 200 fois moins de lipides, que le sang, on calcule qu'il faudrait, pour avoir un dosage correct par cette méthode, 1.000 cc. de L. C. R. à sa disposition. En ramenant ce minimum à 100 cc., on est encore loin de compte, lorsqu'on envisage le côté pratique de ce dosage.

b) On peut aussi connaître approximativement, le poids de lécithine dans le poids de la partie acéto-insoluble de l'extrait lipoidique en dosant la quantité de phosphore qu'il contient. On sait en effet que la teneur en moyenne en P. des différentes lécithines est de 3 %. Le P. peut se doser par céruléo-molybdométrie.

Cette méthode n'est pas à l'abri de quelques critiques : la proportion de phosphore est faible; l'erreur relative dans ce microdosage est forcément assez importante.

Enfin, on peut se demander s'il y a vraiment intérêt à connaître, en pratique, le poids des lécithines et des céphalines. Celles-ci ne constituent qu'une partie, importante il est vrai, des phosphatides du tissu nerveux. D'autres phosphatides du tissu nerveux sont partiellement solubles dans l'acétone. Il nous a

paru que le poids du phosphore lipoïdique, qui porte sur la totalité de ces substances nerveuses, donne des résultats plus intéressants dans leur étude microchimique. C'est la raison pour laquelle nous avons cherché à doser, non les phosphatides, mais plus simplement le phosphore lipoïdique dans l'extrait lipoïdique total du L. C. R.

3) Méthode générale de Bloor, destinée à l'étude et au dosage de petites quantités de lipides.

Il ne s'agit pas de la méthode néphélométrique de dosage des acides gras, donnée par cet auteur en 1914, mais d'une méthode qui se propose le dosage de l'extrait lipoïdique et de ses différentes fractions par le poids de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ nécessaire à leur oxydation. Cette méthode a été décrite pour *les lipides du sang*.

L'auteur part de 3 cc. de plasma qu'il additionne de 40 cc. d'alcool éther (3 parties d'alcool à 95°, 1 partie d'éther. Le tout est mis dans un vase jaugé de 50 cc. et porté à courte ébullition (30 secondes). On laisse refroidir et on complète à 50 cc.; on filtre sur un filtre sans graisse.

Pour les lipides totaux, on prélève 15 à 20 cc. (soit 5 mgr. de lipide total) dans un vase d'Erlenmeyer; on ajoute 2 cc. d'éthylate de Na, et on évapore au B. M. jusqu'à disparition de toute odeur d'alcool. Le résidu est additionné de 1 cc. de SO^4H^2 dilué au 1/4 et l'on chauffe une minute au B. M. On ajoute alors 10 cc. d'éther de pétrole; celui-ci se met immédiate-

ment à bouillir; on agite deux à trois minutes à ébullition et on décante l'éther de pétrole surnageant. On recommence cette opération 2 ou 3 fois. On recueille ainsi 25 cc. environ d'éther de pétrole.

10 cc. de cette solution de lipides dans l'éther de pétrole sont mesurés, placés dans une fiole jaugée de 125 cc.; on évapore complètement le solvant dont on a chassé les dernières traces par un petit courant d'air. Il ne reste qu'à oxyder l'extrait lipoïdique en le mettant en présence de 5 cc. de réactif à l'argent¹, préconisé antérieurement par NICLOUX et de 5 cc. de $\text{Cr}^{2}\text{O}^{7}\text{K}^{2}$, N/10. On agite, on bouche, on met à l'étuve $124^{\circ} \pm 2^{\circ}$. L'étuve doit être chauffée depuis 2 heures. Au bout de 5 m. d'étuve, on retire le flacon, on agite et on remet à l'étuve 20 minutes. On l'enlève alors et sans refroidir on ajoute 75 à 100 cc. d'eau distillée.

Dosage. — On verse dans le ballon jaugé 10 cc. de I Na à 10 % et on ajoute sans agiter, à la burette un volume convenable de $\text{S}^{2}\text{O}^{7}\text{Na}^{2}$ N/10. Il se forme un précipité blanc. On termine le dosage aux alentours du virage en présence d'empois d'amidon :

BOOK a donné un coefficient de $\text{Cr}^{2}\text{O}^{7}\text{K}^{2}$ qui correspond à l'oxydation de chaque acide gras.

(1) Pour préparer ce réactif à l'argent est préparé de la façon suivante :

Mélanger les deux solutions suivantes (1) et (2).

(1) NO^{3}Ag — 5 gr.

Eau distillée. gr. q. s. 25 cc.

et

(2) $\text{Cr}^{2}\text{O}^{7}\text{K}^{2}$ 5 gr.

Eau distillée. gr. q. s. 50 cc.

Le précipité de chromate d'argent est recueilli par centrifugation, lavé 2 fois, pour éliminer NO^{3}H , et ensuite redissous dans 500 cc. $\text{SO}^{4}\text{H}^{2}$ par concentré.

Le cholestérol est dosé colorimétriquement : une partie aliquote de la solution d'éther de pétrole est évaporée; le résidu est dissous dans le chloroforme; on ajuste à 5 cc., on ajoute 1 cc. d'anhydride acétique et 0 cl, de SO^4H^2 et on fait le dosage par comparaison avec une gamme étalon.

Les lécithines sont dosées, dans cette méthode de Boor (1928) par minéralisation à l'acide sulfurique d'une partie aliquote des graisses contenues dans la solution d'éther de pétrole; sur ce produit minéralisé, on dose le phosphore par la méthode molybdo-strychnique. Boor dose le précipité molybdo-strychnique par néphélométrie.

Nous avons vu que Boor a étendu ensuite aux lécithines sa méthode générale de dosage par oxydation au $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ (Voir p. 26).

4) **Méthode que nous avons employé.**

La prise d'essai est variable, dépendant essentiellement des possibilités pratiques et du diagnostic porté. Il est évident en effet, qu'en cas de méningite aiguë, de ramollissement cérébral récent, de tumeur du cerveau diagnostiquée, la prise d'essai peut descendre à 5 ou 6 cc. En général, nous sommes partis de 15 à 20 cc. environ. On note ce volume.

1. *Extrait lipoidique total.*

a) Cette prise d'essai est mise dans une ampoule à décanter de 100 cc.; on y ajoute le double de son

volume de la liqueur d'Adam ammoniacale dont voici la formule :

Ether sulfurique	275 cc.
Alcool absolu	208 cc. 5
Ammoniaque	7 cc. 5
Eau distillée	34 cc.

On agite en renversant l'ampoule et en ouvrant à plusieurs reprises le robinet, pour permettre aux vapeurs d'éther de se dégager, le tout avec précaution. On laisse décanter ensuite au moins 1/2 heure; la couche hydro-alcoolique inférieure est évacuée goutte à goutte pour entraîner tout le liquide adhérant aux parois par capillarité.

b) La couche éthérée surnageante est versée par le haut de l'appareil, on la reçoit dans un bécher; on rince l'ampoule avec un peu d'éther; on évapore la solution éthérée au Bain-Marie qu'on a préalablement chauffé et qu'on vient d'éteindre. Dès que l'éther est évaporé, on peut rallumer le Bain-Marie sans danger.

c) Le résidu de cette évaporation contient, outre la graisse, différentes substances, une proportion importante de sels minéraux. On reprend ce résidu par une trentaine de gouttes de chloroforme pur, en lavant bien les bords du bécher. Ce chloroforme est porté dans un autre bécher taré en l'aspirant avec une pipette à orifice rétréci.

d) Le chloroforme est évaporé au Bain-Marie; on déshydrate le résidu au dessiccateur à SO^4H^2 , une heure au moins; puis on porte le bécher sur la balance.

Au bout d'une 1/2 heure, alors que le bécher a pris la température de la balance, on pèse. On a par différence le poids de l'extrait lipoïdique brut.

e) Il est bon de redissoudre le résidu d'évaporation chloroformique, et de constater que le bécher, ainsi nettoyé de la graisse qu'il contenait, reprend son poids antérieur A. S'il reprenait un poids A', c'est ce poids que l'on considérerait comme exact, le chloroforme de rincage ayant laissé les traces d'impuretés non lipoïdiques que le premier chloroforme avait pu entraîner.

Il convient évidemment d'opérer avec de la verrerie scrupuleusement propre, dégraissée, et de peser au 1/10 de milligramme. On calcule aisément qu'une variation de 1/10 de milligramme dans 10 cc. correspond à une variation de 1 centigramme au litre.

Les pesées seront toujours faites par double pesée; les solvants ne devront laisser aucun résidu à l'évaporation.

2. *Dosage du cholestérol.*

L'extrait lipoïdique, ainsi pesé, sera dissous dans une petite quantité de chloroforme anesthésique, au plus dans 1 cc. 1/2.

On prépare une gamme de tubes étalons en dissolvant dans le même volume de chloroforme (par ex. 1 cc. 5) des quantités de cholestérol égales à 10 γ - 20 γ - 30 γ - 50 γ - 75 γ - 100 γ - 150 γ - 200 γ .

Tous les échantillons, étalons et analyses en cours, sont placés dans des tubes Pyrex de 10 centimètres de long sur 1 centimètre de diamètre soigneusement calibrés. On ajoute alors rapidement dans tous les tubes :

10 cc. 6 d'anhydride acétique.

2 gouttes de SO^4H^2 .

On lit les résultats au bout de 30 minutes, sans colorimètre, à l'œil nu, ce qui est préférable, comme PLAUT et RUDY l'avaient déjà remarqué, pour ces teintes faibles. On lit par extrapolation.

3) Dosage du phosphore lipoïdique.

Le contenu des tubes ayant servis au dosage du cholestérol est transvasé, ainsi que le chloroforme qui sert à les rincer. Ces béchers sont portés au Bain-Marie jusqu'au départ complet du chloroforme, puis mis ensuite au bain de sable vers 150° pendant 1 heure $1/2$ pour évacuer toutes traces d'anhydride acétique¹. La petite quantité d'acide sulfurique qu'ils contiennent suffit à entamer la minéralisation de l'extrait lipoïdique, ce que l'on constate à la couleur noire qu'il prend. On ajoute encore 6 gouttes de SO^4H^2 pur et on chauffe pendant plusieurs heures au bain de sable jusqu'à apparition de fumées blanches. A ce moment, la masse est brun très foncé, tout à fait fluide. La minéralisation est presque terminée et il suffit de quelques gouttes de NO^3H concentré qu'on ajoute après refroidissement complet pour rendre le milieu incolore et limpide après un court chauffage. On chauffe encore jusqu'à départ complet de NO_3H .

Il ne reste plus qu'à doser le phosphore par la méthode céruléo molybdique, dont les détails sont exposés ci-après².

(1) Eviter de chauffer à sec en ajoutant de temps à autres 3 ou 4 gouttes de SO^4H^2 pur.

(2) On trouvera une excellente étude de cette réaction dans la Thèse de Jean CAYLA, Montpellier, 1934.

Sachant que la réaction colorée qui caractérise cette méthode est assez sensible pour mettre en évidence une quantité de phosphore égale à un γ par cc, on prépare une gamme étalon de solution d'acide phosphorique contenant les teneurs suivantes : 2 γ , 3 γ , 5 γ , 7,5 γ , 10 γ , 15 γ , 20 γ , 30 γ , 50 γ dans 1 cc.

On ajuste les solutions à doser au même volume. On ajoutera alors rapidement, dans chaque tube.

2 gouttes de réactif sulfo-molybdique.

2 gouttes du réactif stanneux.

Et on fait la lecture au bout de 10 minutes à l'œil nu comme par le dosage du cholestérol.

Rappelons que le réactif stanneux doit être préparé extemporanément en diluant 200 fois la solution de chlorure stanneux préconisée par KUTTNER et LICHTENSTEIN.

Chlorure stanneux 10 gr.

Acide chlorhydrique concentré 25 cm³

Quant au réactif sulfo-molybdique, il est composé de parties égales de

Solution de Molybdate d'ammonium à 12 %.

Acide sulfurique concentré pur.

Il est bon de s'assurer de l'absence de phosphore dans les réactifs employés.

Vérification de cette méthode.

On peut se demander si l'extraction des lipides céphalo-rachidiens par la liqueur d'Adam est bien complète.

A cet effet, nous avons examiné 100 cc. du produit

de décantation obtenu comme on l'a vu précédemment (couche inférieure). Ce volume correspond à l'épuisement de 63 cc. de L. C. R.

Après évaporation, au Bain-Marie, le résidu est repris à plusieurs reprises par l'alcool absolu bouillant. Les alcools sont évaporés; on reprend par un petit volume d'alcool; on évapore de nouveau; on redissout dans une petite quantité de chloroforme, lequel est finalement évaporé dans un vase taré.

Nous avons trouvé de cette façon 0 mgr. 1 de graisse qui avait échappé à nos recherches. Cette quantité correspond à une erreur, par défaut, de 1 mgr. 5 environ d'extrait lipoïdique par litre de L. C. R.

Autres causes d'erreur.

Des causes d'erreur sont fatalement inhérentes à ces microdosages. Elles portent sur la pesée : une balance sensible au 1/10 de mgr., introduit une erreur du même ordre, et si l'on calcule sur 20 cc. de L. C. R., l'erreur peut atteindre 2 à 5 mgr. au litre sur le poids de l'extrait lipoïdique total.

Une semi-microbalance pourrait donner des résultats plus rigoureux.

Le dosage du cholestérol qui est d'ordre colorimétrique, fait intervenir une erreur très minime de l'ordre de 5 à 10 % de la quantité totale de cholestérol, soit par exemple 0,2 mgr. pour 2 mgr.

L'erreur qui porte sur le dosage du phosphore lipoïdique peut être plus considérable du fait des transvasements multiples qu'il demande et surtout du fait

qu'une minéralisation pratiquée à une trop haute température, peut entraîner une certaine quantité de PO^+H^3 . C'est pourquoi nous ne donnons les résultats de ce dernier dosage que sous certaines réserves, le temps nous ayant manqué pour procéder aux vérifications nécessaires.

DEUXIEME PARTIE

Dans cette II^e Partie, nous étudierons la teneur en lipides totaux en cholestérol, en phosphatides, en phosphore lipoïdique du L. C. R. normal et du L. C. R. pathologique.

Dans chacun de ces cas, nous envisagerons les chiffres donnés par les différents auteurs : nous les comparerons aux chiffres que nous avons trouvés; nous reconnaissons cependant combien nos investigations ont été limitées jusqu'à ce jour. Nous espérons pouvoir les compléter dans la suite.

A. — LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN NORMAL

Il est assez difficile, on en conviendra, de se procurer du L. C. R. du sujet normal, du moins en assez grande quantité, et dans un nombre important de cas.

1) KNAUER et HEIRICH, nous l'avons déjà rappelé, travaillaient sur un minimum de 100 cc., prélevés en vue d'une encéphalographie. Pareille intervention ne pouvant être entreprise qu'à bon escient, ces auteurs ont considéré comme normaux les chiffres qui résultent de l'examen du L. C. R. d'anciens traumatisés du crâne et d'états post-commotionnels. Il s'agissait

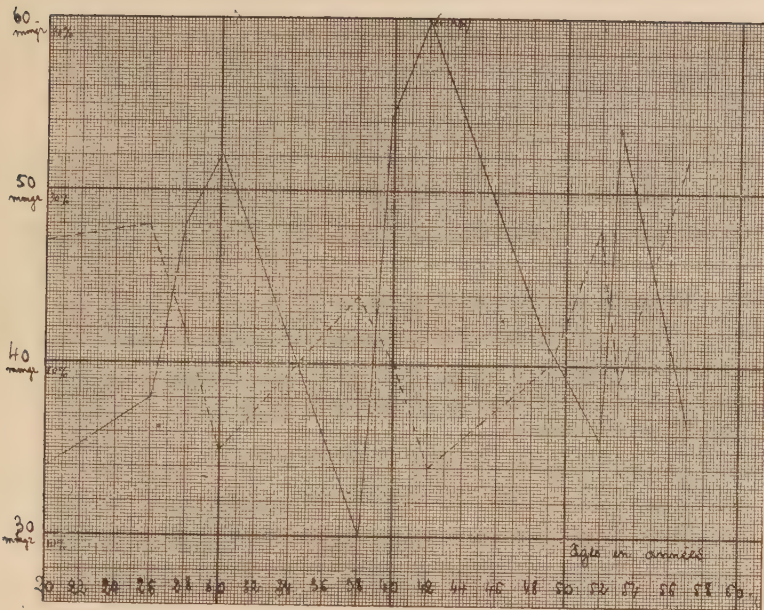
d'adultes dont l'âge variait de 20 à 57 ans. Le traumatisme était, en général ancien, les malades étaient atteints, pour quelques-uns, de troubles psychiques; la plupart, mais non pas tous, étaient, cliniquement et radiologiquement, normaux.

Nous pensons que les chiffres de phosphore donnée par ces auteurs en milligrammes pour cent concernent, non le poids de phosphore, mais le poids des phosphatides. (On calculerait en effet, par les chiffres qu'ils ont publiés, que la teneur en phosphore de l'extrait lipoïdique varierait entre 29 et 14 % du poids de graisse, ce qui, dans tous les cas, est un chiffre beaucoup trop élevé; la teneur en phosphore des lécithines est en effet, en moyenne, de 3 %).

Il nous a paru intéressant de calculer, précisément, ce rapport de $\frac{\text{Phosphatides}}{\text{Graisse totale}}$ dans chacun des cas de KNAUER et HEIDRICH et de les résumer dans le Tableau I où nous avons mis en abscisse les âges de ces divers sujets. On lit en trait plein le chiffre de l'extrait lipoïdique total en milligrammes au litre; en traits pointillés le pourcentage des phosphatides dans cet extrait lipoïdique.

En considérant ce tableau, deux remarques s'imposent :

a) Il existerait une irrégularité assez notable dans le poids des graisses du L. C. R. et, ce qui serait aussi curieux, des irrégularités tout aussi inexplicables dans le rapport $\frac{\text{Phosphatides}}{\text{Graisse totale}}$. L'âge en particulier, ne peut expliquer ces variations.



COURBE N° I.

- Taux de l'extrait lipoidique total en mgr. au litre de L. C. R. (Chiffres de KNAUER et HEIDRICH).
 - - - - - Pourcentage des phosphatides dans cet extrait lipoidique, calculé d'après les chiffres fournis par KNAUER et HEIDRICH.

Etats post-commotionnels.

Il ne peut s'agir vraisemblablement de variations physiologiques, lorsqu'on se rappelle l'étonnante fixité des constituants chimiques du L. C. R. Les sujets, considérés comme normaux par KNAUER et HEIDRICH, étaient en réalité des malades et des malades dissimulables. C'est pourquoi le chiffre moyen qu'ils tirent de ces dosages pour le poids normal des lipides

totaux, des phosphatides, nous paraît comme pathologique, et *a priori* trop élevé.

Extrait lipoidique total	43,8 mgr.	—
Cholestérol	1,14 mgr.	—
Phosphatides	9,49 mgr.	—

b) Ce Tableau rend évident aussi le fait suivant. La proportion des phosphatides dans l'extrait lipoidique total est d'autant plus faible dans les cas envisagés, que le poids de l'extrait lipoidique est plus grand. Tout se passe comme si les variations pondérales de cet extrait affectait surtout la fraction non phosphorée de celui-ci. Il y a là un fait tout à fait remarquable, et sur lequel nous reviendrons.

2) KNAUER et HEIDRICH, pour éviter les difficultés de la prise de 100 cc. de L. C. R. sur le sujet normal, ont pensé retirer ces quantités sur le cadavre, en injectant de l'air par P. L. pour extraire le liquide des espaces sous-arachnoïdiens. Nous y avons songé aussi. Mais cette entreprise, dans nos hôpitaux parisiens, est bien difficilement réalisable; et d'ailleurs, de même que KNAUER et HEIDRICH, nous considérerions comme très suspects des chiffres « normaux » établis dans de semblables conditions. La période agonique, l'altération rapide du tissu nerveux peuvent très bien, dans ces microdosages, donner des chiffres de lipides trop élevés.

3) Nous avons pu, toutefois, nous procurer du L. C. R. de sujet normal : 24 cc. dans deux cas qu'

concernaient des malades atteints de lymphangite des membres inférieurs, âgés respectivement de 24 et 31 ans.

Sachant combien l'extrait lipoidique est minime dans le L. C. R., et voulant éviter, en opérant sur des quantités trop faibles, des erreurs relatives importantes, nous avons résolu de mélanger nos deux liquides.

Nous y avons joint, non sans quelques hésitations, 14 cc. 6 de L. C. R. provenant d'un individu, ancien blessé de guerre, trépané en 1916, il y a 22 ans; enfin 8 cc. 1 de L. C. R. provenant d'un sujet hypertendu, âgé de 40 ans. Tous ces liquides avaient été recueillis le même jour par P. L.

C'est sur cette masse de 70 cc. 1 que nous avons cherché à déterminer : 1) l'extrait lipoidique total 2) le cholestérol 3) le phosphore lipoidique, en milligrammes, au litre. Voici nos résultats.

Extrait lipoidique total : 32 mgr. au litre.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Cholestérol}}{\text{Extrait L. total}} = 7 \text{ } \%$$

Cholestérol 2 mgr. 2 au litre.

Phosphore lipoidique 65 γ au litre.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Phosphore lipoidique}}{\text{Extrait L. total}} = 0,2 \text{ } \%$$

Ce sont là, nous le considérons ainsi, des chiffres provisoires. Nous espérons les vérifier par de nouvelles et plus nombreuses analyses.

En particulier nous devons reconnaître que O. SEUBERLENG a trouvé des chiffres de P lipoïdique nettement plus élevés que les nôtres : 250 γ au litre par P. L., 90 γ au litre, par ponction ventriculaire.

Chiffre normal de cholestérol dans le L. C. R.

Le chiffre normal de cholestérol, dans le L. C. R. normal, est, au contraire, beaucoup mieux connu, puisque, grâce à la technique de PLAUT et RUDY, il suffit, pour avoir un résultat exact, de travailler sur un centimètre cube.

Nous venons de voir que KNAUER et HEIDRICH l'assigne aux environs du milligramme au litre, oscillant entre 0,6 et 2,2.

PLAUT et RUDY donnent pour 20 cas normaux un chiffre moyen de 1 mgr. 17, avec des oscillations allant de 0 à 2 mgr.

THOMAS admet que le chiffre normal se tient près de 1 $\frac{1}{2}$ mgr. 1.

Le chiffre que nous avons trouvé, on l'a vu, est de 2,2 mgr. Mais nous pensons que des variations de cholestérol allant de 0 mgr. 5 à 2 milligrammes, 2 mgr. 5 peut-être même, n'ont aucune valeur pathologique.

Nous rappellerons à cette occasion, que ce dosage est facile, et qu'il peut être vraiment très précis.

B. — LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN DANS LES ETATS PATHOLOGIQUES

Nous passerons maintenant en revue le résultat de l'étude des lipides dans les différentes affections nerveuses. On trouvera d'abord, dans ces différents chapitres les résultats donnés antérieurement par divers auteurs, en particulier par KNAUER et HEIDRICH, PLAUT et RUDY, BARTH. Nous donnerons ensuite le résultat de nos dosages. Ceux-ci ont concerné surtout, jusqu'à présent, la paralysie générale; c'est accessoirement que nous avons, le cas échéant, étudié d'autres affections. Nous comptons, dans l'avenir, élargir nos investigations.

I) Les processus infectieux.

A) SYPHILIS NERVEUSE.

α) Dans LA SYPHILIS ACQUISE, sans modification nerveuse clinique, la fraction des lipides qui a été l'objet de quelques dosages a été le cholestérol. Voici les chiffres donnés par PLAUT et RUDY, qui concernent 16 malades :

Chez 10 de ces sujets, la réaction de BW était positive; le cholestérol faisait défaut 2 fois; il était à 1 mgr. 5 8 fois.

Chez 2 hérédosyphilitiques à BW positif, le cholestérol était à 2 mgr.

Chez 4 sujets anciens syphilitiques, à BW négatif, le cholestérol n'atteignait pas 2 mgr. au litre.

Nous voyons donc que le cholestérol n'est pas augmenté dans le L. C. R. au cours de la syphilis acquise, non compliquée de manifestations nerveuses.

β) DANS LA MÉNINGITE SYPHILITIQUE, nous possédons 2 chiffres de PLAUT et RUDY : 3 et 6 mgr. au litre.

γ) DANS LA SYPHILIS CÉRÉBRO-SPINALE (syphilis cérébrale et syphilis médullaire), on peut observer souvent une augmentation du cholestérol dans le L. C. R., d'après BARTH. Cet auteur signale :

Sur 8 sujets non traités : 3 cholestérol au-dessus de 4 mgr. (une héli-parésie, un processus gommeux de la moelle cervicale, une méningite syphilitique de la base; 3 cholestérol entre 3 mgr. et 3 mgr. 5; 2 cholestérol au-dessous de 3 mgr.

Sur 9 sujets traités auparavant :

1 cholestérol élevé : 7 mgr. (Processus gommeux).

8 cholestérol normaux ou subnormaux.

Enfin, en cas de syphilis cérébrale et de tabès associés, le cholestérol, dans les 6 cas envisagés, n'a pas dépassé 3 mgr. : le traitement n'a guère modifié le cholestérol, lui faisant subir des variations, en plus ou moins, très minimes.

PLAUT et RUDY donnent des chiffres analogues, en ce qui concerne le cholestérol dans la syphilis cérébro-spinale : il dépasse rarement 3 mgr. au litre, mais peut s'élever et même dépasser largement ce chiffre dans des syphilis nerveuses latentes, caractérisées uniquement par des modifications du L. C. R.

d) DANS LE TABÈS : PLAUT et RUDY sur 10 sujets, n'ont trouvé qu'un seul cas où le cholestérol attei-

gnit 4 mgr. 5. Dans les 9 autres cas, le chiffre de cholestérol était normal, aux environs de 2 mgr.

D'après BARTH, sur 17 cas, le cholestérol était normal ou subnormal; très légèrement élevé, seulement dans 9 cas (2 à 3 mgr.).

Nous voyons donc qu'il est difficile de tirer des conclusions intéressantes pour le diagnostic des différentes formes de syphilis, par l'étude du cholestérol dans le L. C. R.

Tantôt, il y a pas d'augmentation vraiment nette (plus de 3 mgr.) du cholestérol, malgré des manifestations cliniques sérieuses; tantôt au contraire, il y a une augmentation, à vrai dire, en général minime.

Mais l'étude du cholestérol semble pouvoir, dans certains cas, renseigner sur le caractère évolutif des lésions : un cholestérol élevé semble marcher de pair avec un processus évolutif en cours. Nous voyons que, par exemple dans le tabès, affection rarement très évolutive, que le cholestérol est normal, alors qu'il est élevé dans le processus gommeux, les méningites syphilitiques. Enfin, dans la syphilis cérébro-spinale traitée, le cholestérol est, en général, normal ou subnormal.

§) DANS LA PARALYSIE GÉNÉRALE. PLAUT et RUDY ont étudié les variations du cholestérol dans 41 cas. Ces malades se répartissent en trois groupes :

— Ceux qui n'ont pas été traités, et chez lesquels le cholestérol oscille autour de 5 milligrammes.

— Ceux qui ont été traités par la médication anti-syphilitique et dont le cholestérol est retombé à la normale.

— Ceux qui n'ont pas été traités par la pyrothérapie, et chez lesquels le chiffre de cholestérol reste compris entre 0 et 7 mgr.

BARTH signale chez 15 paralytiques généraux non traités, une augmentation du cholestérol : il oscille entre 3 et 4 mgr.; dans 5 cas traités, le cholestérol est retombé à la normale : 2 à 3 mgr. au litre.

Nos recherches ont porté sur 23 paralytiques généraux du service du Dr BARBÉ. Nous résumons nos résultats dans le tableau suivant.

Il nous paraît intéressant de revenir sur les faits contenus dans chacune de ces colonnes.

Dans la colonne N° I se trouvent mentionnés 5 malades. Sur ces 5 malades, 2 sont morts depuis, 2 autres sont mourants. Voici le résumé de leur observation :

Gui... Entré à Bicêtre le 16-4-38.

Démence profonde. Désorientation dans le temps et l'espace. Dysarthrie. Mauvais état général. S. d'Argyl-Robertson, inégalité pupillaire.

Dans le sang : Hecht + + +, B. W. + + +, Vernes 48, Kahn + + +.

Dans le L. C. R. : Albumine 0 gr. 90. Eléments : 8,2,

B. W. simple + + +, Cholestériné + + +,

Takata-Ara, + + +.

Benjoin 01222 22222 10000.

Extrait lipoïdique total, 72 mgr.

Cholestérol, 11 mgr.

Le malade est décédé 6 jours après cet examen.

Lac : Entré à Bicêtre le 6-6-36.

Affaiblissement intellectuel profond. Désorientation. Amnésie à tous les modes.

Dans le sang : Hecht + + +; B. W. simple +; cholestériné + +; Vernes 8, Kahn +.

1	2	3	4	5	6	7	8
Ext. lip. ++ au-dessus de 5 mgr.)	Ext. lip. ++ de 60 mgr. au litre. Cholest. + entre 5 et 2 mgr. 5.	Ext. lip. ++ Cholest. normal en-dessous de 2 mgr. 5.	Ext. lip. ++ Cholest. ++ entre au-dessus de 5 mgr.	Ext. lip. + Cholest. + 60 et 30 mgr. au entre 5 mgr. et 2 mgr. 5.	Ext. lip. + Cholest. normal au litre. en-dessous de 2 mgr. 5.	Ext. lip. au-dessous Cholest. + entre 5 et 2,5.	Ext. lip. de 30 mgr. Cholest. normal au-dessus de 2,5.
GUI 72 E. L. 11 Ch.	FRI 70 E. L. 4 Ch.		PA 40 E. L. 2,5 Sh.	LEM 30 E. L. 2,5 Ch.	BEL 50 E. L. 2,4 Ch.	St. 27 E. L. 3,7 Ch.	CAR 55 E. L. 2,5 Ch.
LAC 100 E. L. 7 Ch.			Le B. 51 E. L. 5,5 C	BEL 33 E. L. 2,8 Ch.			BRE 13 E. L. 2,6 C
MA 140 E. L. 10 Ch.	WE 60 E. L. 2,7 Ch.		BOU 33 E. L. 5,7 C				
Le G. 60 E. L. 6,8 Ch.			PET 44 E. L. 7 Ch.	POD 38 E. L. 3 Ch.			
Le T. 77 E. L. 6 Ch.				LEC 41 E. L. 3 Ch.			
				LEF 32 E. L. 3,6 Ch.			
				GA 43 E. L. 3,5 Ch.			

Légende : E. L. : Extrait lipodique total en mgr. au litre,
Ch. : Cholestérine en mgr. au litre.

Dans le L. C. R. : Albumine 1 gr. 20. Eléments 44.

B. W. +; Meinicke +.

Benjoin 22222 02221 22210.

Le malade a été traité au stovarsol : 4 séries de 60, 30, 20 et 20 grammes.

P. L. le 20-1-38. Malade dément.

Dans le sang : Hecht + + +; B. W. simple + + +; cholestériné. + + +; Vernes 15; Kahn + +.

Dans le L. C. R. : Albumine 0 gr. 45. Eléments 8.

B. W. + + +; Cholestériné + + +; Takata Ara + + +

Benjoin 00100 22210 00000.

Extrait lipoidique total : 100 mgr. au litre. Cholestérol 7 mgr. au litre.

Le malade est décédé le 13-5-38.

Le G..., entré le 26-1-38.

A été impaludé en 1934; rechûte actuelle après amélioration. Affaiblissement intellectuel profond. Désorientation. Désordre dans les actes. S. d'Argyl-Robertson. Dysarthrie. Tremblement.

Dans le sang : Hecht + + +; B. W. simple; cholestériné + +; Vernes 3, Kahn +.

Dans le L. C. R. : Albumine 0 gr. 45. Eléments 1,2.

B. W. simple + + +; Cholestériné + + +; Takata Ara + + +.

Benjoin 00220 12222 10000.

Le malade reçoit une série de 20 grammes de stovarsol.

P. L. le 15 mars 1938 : Malade dément et gâteux.

Dans le sang : B. W. simple. Cholestériné +.

Vernes 2.

Kahn + +.

Dans le L. C. R. : Albumine 0 gr. 38. Eléments 1,2.

B. W. simple. Cholestériné + + +

Takata Ara —

Benjoin 00000 22221 00000.

Graisse 60 mgr. au litre. Cholestérol 6,8 mgr.

Le malade est transféré dans un autre établissement le 14-4-38 dans un état physique et mental très grave.

Mar..., entré le 15-5-36.

Affaiblissement intellectuel. Incohérence. Excitation psycho-motrice. Négativisme.

Dans le sang : B. W. simple; Cholestériné + + +; Hecht + + +; Vernes 3, Takata Ara +.

Dans le L. C. R. : Albumine 0 gr. 45. Eléments 1,2.

Le malade reçoit 3 séries de stovarsol 60, 20 et 20 grammes. P. L. le 15-1-38. Malade dément, gâteux. Etat physique mauvais.

Dans le sang : B. W. simple + + +; Cholestériné + + +; Hecht + + +; Vernes 84; Kahn + + +.

Dans le L. C. R. : Albumine 0 gr. 35. Eléments 3,4.

B. W. simple + + +; Cholestériné + + +; Takata Ara +.

Benjoin 01220 22221 00000.

Le malade reçoit 3 séries de stovarsol 60, 20 et 20 grammes.

P. L. le 20-1-38. Malade dément, gâteux. Etat physique médiocre.

Dans le sang : B. W. simple + + +; Cholestériné + + +; Hecht + + +; Vernes 84; Kahn + + +.

Dans le L. C. R. : Albumine 0 gr. 30. Eléments 2.

B. W. simple + + +; Cholestériné + + +; Takata Ara +.

Benjoin 02210 12210 00000.

Graisse, 140 mgr. au litre. Cholestérol, 10 mgr. au litre.

Le malade est actuellement à toute extrémité.

Le 5 de ces malades *LE. TE.* : Entré le 28/4/38.

A été ponctionné le 3 mai. Ce L. C. R. a servi à notre examen.

Malade mentalement très affaibli, confusion, euphorie.

Dans le sang : Hecht + + +, B. W. simple + + +; Cholestériné + + +; Vernes 28, Kahn + +.

Dans le L. C. R. : Albumine 0 gr. 70; Eléments 37.

B. W. +.

Benjoin 22222 22222 10000.

Graisse 77 mgr. au litre; Cholestérol 6 mgr.

Ce malade a été mis au stovarsol : une amélioration très nette se dessine. Voici le résultat d'un dosage de graisse et

de cholestérol dans son L. C. R., alors que l'amélioration clinique était déjà sensible le 28/5/38.

Extrait lipoidique total : 43 mgr.; Cholestérol 6 mgr. 5.

Nous retiendrons de ces 5 cas deux faits importants :

a) l'augmentation de l'extrait lipoidique au-dessus de 60 mgr. jointe à l'augmentation du cholestérol au-dessus de 5 mgr. comporte un pronostic très réservé, du point de vue mental et vital.

b) ce pronostic toutefois, ne peut être établi qu'après l'épreuve du traitement, comme le montre le cas de Le Te...

Pareilles augmentations, en tous cas, marchent de pair avec un processus évolutif intense.

II) Dans la 2^e colonne se trouvent deux observations assez comparables : il s'agit de malades qui ont évolué l'un et l'autre vers la démence, malgré le traitement par l'arsenic pentavalent.

Chez l'un *Neg.*, le traitement, (5 séries de 20 grammes de stovarsol) n'a amené aucune amélioration de l'altération mentale. Les réactions humorales dans le sang et le L. C. R. sont restées identiques, et fortement positives. Seuls, en 1 an 1/2 de traitement, ont varié :

le nombre des éléments, passant de 13 à 4.

l'albumine rachidienne, passant de 0 gr. 80 à 0 gr. 30.

Lorsque nous avons examiné son L. C. R., ce malade était dément.

Graisse 60 mgr.; Cholestérol 2 mgr. 7.

Chez l'autre, *Fri*, le traitement, en 18 mois, n'a amené aucune sédation des phénomènes mentaux; le malade était psychiquement très affaibli en novembre 1936, et atteint de délire mégalomaniac. Il est, actuellement complètement dément, incohérent, donc mentalement aggravé.

Le traitement a amené cependant une amélioration du

syndrome humoral dans le L. C. R. Le B. W. n'est plus que partiellement positif; l'albumine, le nombre des éléments, le benjoin, subnormaux. Il n'en reste pas moins que le pronostic mental est très sombre et que le pronostic vital demande, chez ce malade, quelques réserves.

L'extrait lipoïdique total était, en Février 1938 de 70 mgr. au litre; le Cholestérol de 4 mgr.

III) Nous n'avons pas observé de cas entrant dans le cadre de cette rubrique.

IV) Dans la 4^e colonne se trouvent 4 autres malades.

a) Dans l'un des cas, *Pal.*, le pronostic mental apparaît sombre. Malgré un traitement au stovarsol poursuivi depuis 1 an 1/2, les signes psychiques n'ont pas rétrocedé. Le malade, mentalement très affaibli, euphorique, est dans un état voisin de la démence. Les réactions humorales sont toujours aussi positives dans le sang. Dans le L. C. R., le B W. simple et cholestériné sont restés positifs +++; le Takata Ara ++. Les seules modifications portent :

sur l'albumine rachidienne, qui est passée de 0 gr. 71 à 0 gr. 31.

Sur la cytologie rachidienne qui est passée de 25 éléments au mmc à 1 sur le benjoin qui est passé de 22222 22222 21000
à 01110 02220 00000

L'extrait lipoïdique total ets à 40 mgr. au litre.

Le Cholestérol est à 5 mgr. au litre.

Deux autres cas concernent des malades qui n'ont pas encore reçu de traitement, *Pet* et *Leb.* Les phénomènes pathologiques sont récents, par rapport à la date du dosage des lipides dans le L. C. R. : à cette opoque, les réactions humorales sont très positives dans le sang et le L. C. R. Voici les résultats.

Extrait lipoïdique total	Cholestérol	Albumine	Eléments au mm ³
L. E. B. : 51 mgr. au litre	5mgr.5	0 gr. 90	57
	au litre		

b) Un autre malade est un P. G. guéri, chez lequel certaines modifications humorales, font craindre une rechûte : *Po...*

c) Un autre malade est un tabétique qui présente quelques signes psychiques de P. G., mais qui n'est pas très atteint : *Lep...*

d) Chez un dernier, *Lec...*, les signes psychiques sont d'apparition récente, 3 à 4 mois; ils se sont développés progressivement.

Chez tous ces malades, en tous cas, il existe de fortes anomalies du L. C. R.

a) Le B. W. simple et cholestériné est encore positif dans les trois premiers cas; dans ces 3 cas, le Benjoin est très anormal avec une tendance à s'améliorer; l'albuminose et la lymphacytose sont en décroissance.

b) Chez *Po...*, le B. W. qui était négatif dans le L. C. R. depuis un an est redevenu positif au moment de notre examen.

c) Chez *Lec...*, P. G. et tabétique, le B. W. est encore très positif dans le L. C. R., mais l'albuminose et la lymphacytose sont très améliorées.

Au total, dans cette colonne se trouvent des processus évolutifs réels mais en voie d'extinction, ou de reprise latente, ou d'intensité minime. Dans tous ces cas, le chiffre de l'E. Lip. est subnormal.

IV) Dans la VI^e colonne se trouve le cas d'un malade *Be...* chez lequel le poids de l'extrait lipoidique total est passé de 50 mgr au litre à 33 mgr. en trois mois.

Il s'agit de *Be...*, mentionné déjà dans la rubrique précédente. Cette amélioration marche de pair avec

une amélioration du syndrome biologique. Ce chiffre montre en tous cas que, dans la P. G., le chiffre du cholestérol peut être normal, alors que le chiffre de l'extrait lipoïdique est élevé; et chez ce malade, le L. C. R., très anormal, montre que la graisse plus que le cholestérol, est à même de faire préjuger de l'intensité du processus.

VII) Dans la 7^e et 8^e colonne se trouvent des chiffres presque normaux aussi bien de graisse que de cholestérol. Chez ces malades, lors de notre examen, le L. C. R., après plusieurs années de traitement, était redevenu normal ou subnormal :

l'albuminose, la cytologie étaient normales,

le B. W. simple et cholestériné négatif,

le Takata Ara négatif,

le Benjoin normal ou subnormal.

Il s'agit de malades fortement diminués du point de vue psychique, mais dont l'état général est bon; ils sont voués, semble-t-il, à la chronicité, véritables piliers de l'hospice, où ils exercent quelques menues fonctions.

De ces quelques chiffres nous ne voudrions pas tirer de conclusions définitives; cependant on peut déjà admettre, en première analyse, les indications suivantes en ce qui concerne le pronostic de l'affection.

1. — Dans la P. G., il existe souvent une augmentation de l'extrait lipoïdique total et du cholestérol. Cette augmentation permet, d'une façon générale, d'apprécier l'intensité du processus évolutif.

2. — Dans la P. G., une augmentation de l'extrait lipoïdique au-dessus de 60 mgr. coïncide avec des formes graves : tantôt il s'agit de sujets qui n'ont pas encore subi de traitement (exemple *Le Te...*) et chez lequel on n peut porter de pronostic ferme avant l'épreuve du traitement; tantôt il s'agit de sujets traités de longue date et il faut craindre, dans ce cas, une évolution grave, du point de vue psychique et même du point de vue vital.

3. — Entre 40 et 60 mgr. se rencontrent des formes moyennement évolutives : P. G. au début et non encore traités, P. G. en amélioration.

4. — Entre 30 et 40 mgr. d'extrait lipoïdique total, il s'agit, en général, de processus évolutifs peu intenses : processus d'amélioration, de reprise latente, d'évolution discrète. Il est à noter qu'un chiffre de cholestérol élevé peut accompagner un chiffre d'extrait lipoïdique bas; le chiffre de l'extrait lipoïdique donne donc dans ce cas un meilleur test d'appréciation de l'état du malade que le chiffre du cholestérol (Exemple *Bou...*); inversement, il arrive que le chiffre de l'extrait lipoïdique soit élevé, alors que le chiffre du cholestérol soit bas, et, dans ce cas, c'est encore le chiffre de l'extrait lipoïdique qui donne la meilleure idée de l'état du malade (Ex. *Bel...*).

5. — En dessous de 30 mgr. se trouvent des malades très améliorés ou qui ont versé dans un état stabilisé de démence chronique.

En résumé : Un chiffre élevé d'extrait lipoïdique,

avant tout traitement, n'a pas de signification particulièrement fâcheuse;

Un chiffre d'extrait lipoïdique qui reste très élevé, malgré le traitement, fait craindre une évolution grave.

Le traitement doit faire baisser le chiffre de l'extrait lipoïdique, mais pour que le pronostic mental soit bon, il faut que l'amélioration clinique accompagne cette diminution du taux de l'extrait lipoïdique. Dans le cas contraire, on peut craindre le passage à la démence chronique.

Il est intéressant de comparer les résultats du dosage de l'extrait lipoïdique dans la P. G. avec le chiffre d'albumine et celui des éléments figurés dans le L. C. R. C'est à cet effet que nous avons établi la courbe ci-contre. Les poids de l'extrait lipoïdique sont en milligrammes au litre (mesurés à l'albumimètre de Sicard); le nombre des éléments cellulaires est calculé en mm^3 .

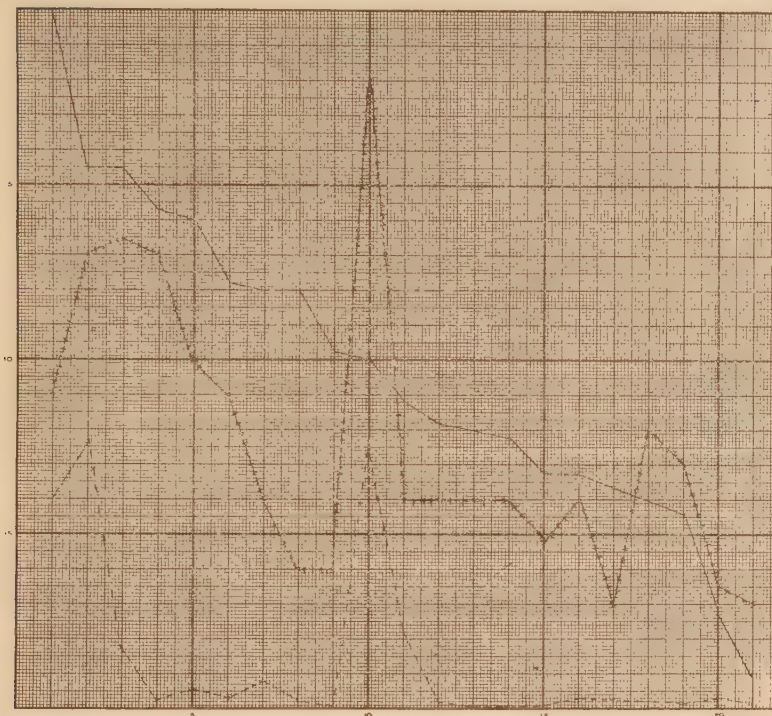
De cette courbe, on peut tirer les conclusions suivantes :

1) Il existe un certain parallélisme entre l'albuminose rachidienne et le poids de l'extrait lipoïdique total du L. C. R.

2) On peut observer certaines dissociations : *un chiffre normal ou subnormal d'albumine (au-dessous de 0,25) peut coïncider avec un chiffre nettement pathologique de l'extrait lipoïdique* (au-dessus de 30 mgr.).

3) Accessoirement, on observera sur la courbe un

fait discordant : pour un chiffre de lipides totaux atteignant 50 mgr., l'albumine est à 0,90, la leucocytose à 37. Il s'agit précisément de *Pet...*, âgé de 27 ans,



COURBE N° II.

- — — Taux de l'extrait lipoïdique en mgr. au litre de L. C. R
 - +++ Taux de l'albumine en mgr. au litre de L. C. R. (l'albumimètre de Sicard).
 - Nombre d'éléments cellulaires au mm³ de L. C. R.
- Paralysie générale.

dont nous avons déjà parlé dans la rubrique IV, et qui présente un chiffre si curieux de cholestérol (7 mgr.). Le début des accidents est récent et brutal,

marqué par des phénomènes convulsifs généralisés, se localisant brusquement au membre supérieur gauche. Le malade est resté ensuite dans un état de confusion mental, avec agitation intense, hurlements; puis, il est tombé dans la somnolence, le gâtisme, le tout en une dizaine de jours; le fond d'œil est normal, l'examen neurologique négatif — en particulier, il n'y a pas de signe pupillaire —; les réactions de B. W., de Meinicke sont partiellement positives dans le sang; elles sont positives dans le L. C. R. Dans ce dernier, le Benjoin précipite largement : 22222 22222 10000. Il n'en reste pas moins que cette forme est, comme on le voit, très spéciale. Peut-être s'agit-il d'un processus gommeux de syphilis cérébrale. Le diagnostic de P. G. demande donc, dans ce cas, de sérieuses réserves.

Le phosphore lipoïdique du L. C. R. dans la P. G.

Nous verrons dans la troisième partie de ce travail que le P. lipoïdique s'élève considérablement dans le L. C. R. des P. G..

Nous avons trouvé en effet que la teneur en phosphore lipoïdique du L. C. R. doublait en moyenne chez les sujets atteints de P. G., passant 0,065 mgr. au litre chez les normaux à 0,13 mgr. au litre chez les P. G.

Nous essaierons plus loin d'en discuter la signification biologique de ce fait.

B) En dehors de la syphilis, on a assez peu de notions sur la variation des lipides du L. C. R. dans les diverses encéphalites et méningites.

a) DANS LES ENCÉPHALITES.

On trouve dans KNAUER et HEIDRICH les résultats de l'analyse d'un L. C. R. au cours d'une encéphalite aiguë avec hydrocéphalie :

Graisse	77 mgr. 7,
Cholestérol	26 mgr.,
Phosphatides	11 mgr.,

Et celui d'une encéphalo-myélite :

Graisse	109 mgr. 6,
Cholestérol	6 mgr. 3,
Phosphatides	30 mgr. 3.

Dans un cas de Maladie de Parkinson post-encéphalitique, la graisse est à 60 mgr. 8; les phosphatides à 13 mgr.; le cholestérol à 0 mgr. 5.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de pareils états, au cours de ce travail; mais les chiffres de KNAUER et HEIDRICH permettent de penser qu'ils s'accompagnent d'ordinaire d'une élévation marquée des lipides totaux et du cholestérol du L. C. R.

b) DANS LES MÉNINGITES AIGUES.

L'extrait lipoïdique, la graisse, les phosphatides sont augmentés. Nous avons assez peu de documents sur cette question :

KNAUER et HEIDRICH dans 2 cas de méningite à staphylocoques ont trouvé :

	En mgr. au litre.		
	Les poids totaux	Cholestérol	Phosphatides
Méning. à staphylocoques	51 mgr. 3	4,5	11
Méning. à staphylocoques	80	19,6	39
Méningite cachectisante à méningocoques	146,2	8	126

PLAUT et RUDY dans une méningite à streptocoques trouvent un chiffre de 15 mgr. au litre (2 gr. d'albumine, 0 gr. 30 de sucre.

Dans un cas de méningite cérébro-spinale, nous avons trouvé le chiffre extraordinaire de 800 mgr. de lipides au litre. Nous ne pouvons tenir compte de ce dosage, le malade étant en traitement par la sérothérapie.

DANS LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE.

KNAUER et HEIDRICH donnent l'analyse d'un cas :

Extrait lipoïdique	121,2 mgr. $\frac{0}{100}$
Cholestérol	1,6 mgr. $\frac{0}{100}$
Phosphatide	24,1 mgr. $\frac{0}{100}$

Il est permis de douter de l'exactitude du diagnostic de méningite tuberculeuse, étant donné le chiffre peu élevé du cholestérol.

PLAUT et RUDY citent, pour le cholestérol rachidien dans la méningite tuberculeuse les chiffres de 4,5, 5 et 9 mgr. au litre.

C'est le mérite de GERMAIN et BABIN d'avoir attiré

l'attention sur l'élévation toute spéciale du cholestérol dans le L. C. R. dans la méningite tuberculeuse. Il y a une augmentation considérable de cholestérol, variant entre 50 et 150 mgr. au litre; cette augmentation peut être déjà très manifeste, alors que les résultats de la recherche du Bacille de Koch sont encore négatifs dans le L. C. R. Nous avons été à même d'apprécier la réalité de ces faits, dans le service de notre Maître, le D^r AMEUILLE; en particulier dans 2 cas, le diagnostic de méningite tuberculeuse semblait s'imposer; il s'agissait de tuberculeux avancés, atteints de céphalée, de raideur de la nuque, de rétention d'urine. Dans le L. C. R., on ne constatait aucune anomalie; en particulier, la teneur en cholestérol avait un taux normal. A l'autopsie, les méninges étaient normales.

2) PROCESSUS TUMORAUX.

a) KNAUER et HIEDRICH constatent les premiers une augmentation de l'extrait lipoïdique total dans le L. C. R.; par contre, l'augmentation du cholestérol est inconstante.

Voici quelques chiffres donnés par ces auteurs :

	Extrait lipoïdique	Cholestérol	Phosphatides
Métastase sarcomateuse	71,4	0,8	9,56
Tumeur de l'hypophyse			
avec stase papillaire	58	1	9
Neurinome de l'acoustique	102	1	14,2
Tumeur du chiasma..	60	1,7	13,5

Il semble résulter de ce tableau que l'augmentation porte surtout sur l'extrait lipoidique total : encore est-elle inconstante ou peu marquée.

	E. L.	Chol.	Phosphatides
Tumeur atteignant le			
ventricule lat. droit	30	5,5	9,2
Gliome du lobe frontal	25,2	0,7	4,8

b) Telles ne sont pas les conclusions de PLAUT et RUDY qui sont revenus sur cette question en 1933 : pour eux, l'augmentation du cholestérol est la règle dans les tumeurs du lobe frontal, les méningiomes, les neurinomes du VIII, les tumeurs intra-cérébrales atteignant les ventricules : sur 31 cas, ils constatent 4 fois une augmentation de 3 mgr. 5 à 5 mgr. 5; 19 fois une augmentation de 6 à 50 mgr. Pour ces auteurs, l'augmentation du cholestérol est un signe très important de tumeur cérébrale et doit aider à ce diagnostic. Ils ont constaté que ces variations ont un certain parallélisme avec l'albuminose rachidienne. En cas de blocage sous-arachnoïdien, le cholestérol est normal au-dessus du niveau de la compression, augmenté en dessous.

c) BARTH en 1936, étudiant le cholestérol dans les processus tumoraux trouve pour le cholestérol les chiffres suivants :

Gliosarcome de la moelle	28	10	9 mgr. au litre
Gliome du cerveau	3,5	1,5	10 — —
Méningiomes	9	2	— —
Métastases cancéreuses..	2,5	2,5	— —

d) Nous avons examiné seulement 2 cas de tumeur du cerveau.

Une tumeur de la fosse cérébrale postérieure chez un enfant de 8 ans :

Extrait lipoïdique	36 mgr.
Cholestérol	4 mgr.
Albumine	0 gr. 30

Une tumeur du 3^e ventricule :

Extrait lipoïdique	10 mgr.
Cholestérol	2 mgr.
Albumine	0 gr. 15

Enfin, une métastase carcinomateuse médullaire :

Extrait lipoïdique	85 mgr.
Cholestérol	10 mgr.

Nous constatons là le caractère contradictoire des dosages des lipides dans les différents cas de tumeurs du cerveau ou de la moelle.

3) PROCESSUS VASCULAIRES.

a) Les ramollissements cérébraux s'accompagnent d'une augmentation des lipides et du cholestérol du L. C. R. Les différents auteurs donnent des chiffres variables, pouvant dépasser 5 mgr. L'étude précise de ce point n'a pas été, jusqu'ici, entreprise. Nous allons voir que :

Dans les ictus récents, on constate une forte augmentation des lipides et du cholestérol.

Dans les séquelles anciennes, ces substances tendent à reprendre un taux normal.

	Extrait lipoïdique en gr. 0/100	Cholestérol en mgr. 0/100	Albumine en mgr. 0/100	Temps depuis l'ictus
<i>Ramolissements cérébraux.</i>				
Pa.				
Embolie gazeuse (au cours d'une ponc- tion pleurale. 56 ans	67	4,6	0,30 9 élém.	3 jours
Ro.				
Gros ramoll ^t cérébral ayant entraîné la mort en 8 jours. 53 ans.	110		0,15	4 jours
Ma.				
Hémiplégie gauche par ramolissement. 50 ans	23	2,5	0,22	14 jours
Pot.				
Hémiplégie gauche ancienne. 64 ans	17	2,5	0,20	2 ans
<i>Cérébro-sclérose.</i>				
Del.				
Pseudo-bulbaire pali- lalyque	45,8	2,5	0,18	
Ste.	62,5	5,9	0,27	
<i>Hémorragie cérébrale.</i>				
Pad.				
Hémorragie cérébrale progressive consta- tée à l'autopsie. L.C.R. un peu xanthochromi- que. Mort en 3 jours	162	22	1,20	2 ^e jour

Dans la cérébro-sclérose, le syndrome pseudo-bulbaire, le chiffre de lipides et de cholestérol est en général élevé.

Dans l'hémorragie cérébrale, l'augmentation est très considérable.

Nous voyons donc que les raptus vasculaires s'ac-

compagnent de fortes modifications des lipides dans le L. C. R.

4) MALADIES MENTALES.

Le cholestérol rachidien n'a guère été étudié dans les affections mentales jusqu'à présent¹.

Voici nos résultats en mgr. °/°° :

1) Dans un premier groupe de cas, on peut constater une AUGMENTATION des lipides du L. C. R.

a) Dans la dépression mélancolique, 2 cas :

Extrait lipoïdique	50	45
Cholestérol	3	2

b) Dans la psychose hallucinatoire, 1 cas :

Extrait lipoïdique	48
Cholestérol	6

c) Dans la confusion mentale, 1 cas :

Extrait lipoïdique	45
Cholestérol	3

d) Nous avons vu l'augmentation des lipides dans la cérébro-sclérose.

e) Dans la démence précoce, nous avons examiné 5 cas. Trois fois, le taux de l'extrait lipoïdique était élevé.

1 catatonique :

Extrait lipoïdique	46
Cholestérol	2,3

(1) Pour BARTH, les chiffres de cholestérol sont normaux ou sub-normaux dans la plupart des cas de dépression mélancolique, de schizophrénie. Pour HOLTHAUS et WICHMANN, le taux du cholestérol dans le L. C. R. diffère peu de la normale dans les divers états psychopathiques.

2 schizophrènes :

Extrait lipoïdique	48	67
Cholestérol	6	4,5

L'augmentation de l'extrait lipoïdique, et parfois du cholestérol, est d'autant plus intéressante à retenir chez ces sujets qu'il n'y avait, dans aucun des cas envisagés, d'anomalies sensibles dans le nombre des éléments ou dans l'albuminose rachidienne.

Dans un deuxième ordre de faits, on peut observer une DIMINUTION ou un chiffre NORMAL de l'extrait lipoïdique et du cholestérol. Nous avons observé ce phénomène :

a) Une fois dans la démence alcoolique chronique :

Extrait lipoïdique : 20 — Cholestérol : 2.

b) Une fois dans la schizophrénie :

Extrait lipoïdique : 7 — Cholestérol : 4.

c) Une fois dans la catatonie :

Extrait lipoïdique : 13 — Cholestérol : 3,1.

d) Une fois chez un grand débile mental :

Extrait lipoïdique : 13 — Cholestérol : 2,2.

Il est à signaler que tous ces malades étaient déments depuis très longtemps. Nous avons vu plus haut que, lorsque la P. G., sous l'influence du traitement, versait dans la démence chronique et fixée, on observait de même des chiffres bas d'extrait lipoïdique total, 13 mgr. dans un cas, 15 dans un autre.

Il est possible que la diminution de l'extrait lipoïdique total soit un fait habituel, chez les déments de longue date, comme si chez eux, il n'y avait plus aucun processus actif en évolution.

5) HYDROCÉPHALIE. MÉNINGITE SÉREUSE.

Dans l'hydrocéphalie, les lipides sont, en général, abaissés. KNAUER et HEIDRICH, sur 8 cas, trouvent 8 fois le cholestérol en-dessous de 1 milligramme; 5 fois, un chiffre de lipides en-dessous de 20 mgr.

Cet abaissement du cholestérol a été signalé par tous les auteurs qui se sont occupés de la question.

Nous avons trouvé chez un hydrocéphale post-traumatique, un chiffre bas de graisse (14 mgr.) et de cholestérol (1 mgr. 5). Il en était de même au cours d'une méningite séreuse :

Extrait lipoïdique : 10 mgr. Cholestérol : indosable.

DANS L'ÉPILEPSIE.

Les différents auteurs n'ont pas signalé d'augmentation caractérisée du cholestérol dans le L. C. R.

Arrivés au terme de cette revue générale des résultats publiés antérieurement ou qui nous sont personnels, il est bon de se demander un instant si les variations des lipides et du cholestérol dans le L. C. R. ont vraiment une signification pathologique.

1. — **Pour ce qui est du cholestérol**, certains auteurs, tel EDERLÉ, se demandent si l'on peut tenir compte de ses minimales variations. Ils font valoir que le chiffre du cholestérol normal varie du simple au triple suivant les observateurs, oscillant entre le taux de 2 mgr. à 6 mgr. au litre, par exemple, pour AUTENRICHT; 2 à 6 mgr. pour HOLTHAUS et WICHMANN.

Or, nous avons vu que c'est justement entre 2 et 6 mgr. que, suivant PLAUT et RUDY, BARTH et nous-mêmes, que se trouvent la majorité des augmentations observées dans les cas pathologiques. EDERLÉ fait remarquer que le dosage du cholestérol est d'ordre colorimétrique et que, selon lui et BÜRGER, ce dosage peut être très erroné lorsqu'il s'agit d'aussi faibles teneurs en cholestérol que celles qui nous occupent.

a) Nous pensons avec PLAUT et RUDY, BARTH, que ce dosage est suffisamment précis pour que les chiffres que nous donnons puissent être considérés comme exacts, à une erreur de $\frac{1}{2}$ mgr. en plus ou en moins au litre. La réaction de LIEBERMANN est vraiment d'une sensibilité exquise.

b) Nous sommes autorisés à considérer une augmentation du cholestérol au-dessus de 3 mgr., comme pathologique, parce que nous l'avons toujours trouvée associée à quelque anomalie du L. C. R., ne serait-ce qu'une augmentation de l'extrait lipoïdique total.

c) Nous devons reconnaître que l'augmentation du cholestérol n'est pathognomonique d'aucune affection nerveuse déterminée. Certes, elle se trouve très élevée dans les méningites aiguës, les raptus vasculaires et dans un nombre important de cas de tumeurs cérébrales ou médullaires.

d) L'augmentation du cholestérol n'est pas proportionnelle à celle du poids de l'extrait lipoïdique,

ce qui prouve que le processus étiologique de ces élévations n'est pas identique à lui-même.

2. — **Pour ce qui est de l'extrait lipoidique**, le Tableau 2 fait ressortir qu'il y a entre son augmentation et celle de l'albuminose rachidienne, un certain parallélisme; KNAUER et HEIDRICH l'avaient déjà remarqué. Nos dosages viennent de le confirmer : une augmentation nette, isolée, associée ou non à une augmentation du cholestérol, a, selon nous, une valeur pathologique certaine. Cette augmentation est d'autant plus manifeste que le processus étiologique est en évolution plus active.

3. — **Quant au phosphore lipoidique**, nous avons trop peu de dosages personnels pour pouvoir conclure de son chiffre normal, de ses variations pathologiques. Son étude est cependant intéressante, car nous allons

voir, dans la 3^e partie que les rapports $\frac{\text{P. lipoidique}}{\text{Ext. lip. total}}$,
 $\frac{\text{Cholestérol}}{\text{Ext. lip. total}}$ peuvent servir, dans certains cas au

moins, à préjuger de l'origine des lipides rachidiens, à acquérir des notions sur la nature du processus morbide.

TROISIEME PARTIE

ORIGINE DES LIPIDES DU L. C. R.

La présence d'une certaine quantité de lipides dans le L. C. R. pose immédiatement le problème de son origine.

S'agit-il de lipides venus du sang, comme il en est des cristoïdes et des albumines du L. C. R. ou s'agit-il de lipides provenant de la désintégration du système nerveux central ? A priori, les deux hypothèses paraissent aussi vraisemblables. Nous allons d'abord envisager ces deux hypothèses pour montrer, comment, à l'heure actuelle, on peut concevoir le passage de lipides dans le L. C. R.

1) Hypothèse de l'origine vasculaire.

a) Il pourrait sembler que les éléments migrants du sang soient à même de faire passer dans le L. C. R. une certaine quantité des lipides dont ils sont gorgés.

C'est ici qu'il faut rappeler la disposition anatomique qui entoure les vaisseaux de l'encéphale, substance blanche et substance grise. Ces vaisseaux, d'après la conception de HEUBNER, sont terminaux.

Ils naissent des rameaux anastomotiques des artères intra-piales et des artères lenticulaires; ils plongent dans le centre ovale et sont séparés du tissu nerveux par une fente lymphatique, l'espace de WIRSCHOW-ROBIN. ALZHEIMER a décrit cependant, autour des vaisseaux de moyen et petit calibre, deux espaces :

Le premier, appelé espace périvasculaire, est interne; il est compris entre l'artère et la gaine adventicielle qui l'accompagne. Cette gaine, d'origine mésodermique, n'est autre qu'une invagination méningée; Cet espace est donc en communication avec le L. C. R. dont il contient de faibles quantités. Il est souvent cloisonné de tractus qui partent de la gaine et viennent s'accrocher à l'adventice du vaisseau.

Le second espace, nommé par ALZHEIMER espace lymphatique interstitiel, est situé entre la gaine périvasculaire et le parenchyme nerveux.

On considère actuellement cette conception comme trop absolue. Il n'existe pas d'espace périvasculaire autour des capillaires; de plus, la gaine adventicielle est feuilletée, grillagée; il existe des communications entre les deux espaces périvasculaire et lymphatique interstitiel, ce qui rend possible entre eux le passage des lipides et des éléments cellulaires.

Au cours des processus aigus, il y a diapédèse active en dehors des vaisseaux. L'espace périvasculaire est gorgé d'éléments; il se constitue une sorte d'aspect lymphoïde qu'on appelle souvent péri-vasculairite; on retrouve cet aspect dans les encéphalites aiguës, les méningites suppurées. Du même coup, le

L. C. R. s'enrichit d'éléments cellulaires et de produits de leur désintégration.

b) Inversement, des éléments migrants peuvent venir de la profondeur des tissus pour gagner l'espace lymphatique interstitiel. Il s'agit d'éléments cellulaires de diverses origines : origine névroglie, provenant de la névroglie fibreuse ou de la névroglie protoplasmique; éléments mésodermiques, éléments mésoglies, qui, pour certains auteurs, sont aussi d'origine mésodermique. Tous ces éléments se sont mobilisés, ont subi des métaplasies et le terme final et commun de ces métaplasies conjonctivo-névrogliales est le « corps granuleux ». Il s'agit d'un phagocyte bien caractérisé.

Tous ces éléments cellulaires sont bourrés d'inclusions lipidiques comme on le constate par leur coloration au Scharlach, à l'acide osmique. Leur vitalité est brève; leur contenu cellulaire est phagocyté plusieurs fois avant d'arriver au but de cette migration, l'espace lymphatique interstitiel.

De là, ils peuvent passer dans l'espace périvasculaire. La désintégration de ces éléments peut abandonner dans cet espace de nouvelles quantités de lipides.

Il existe d'ailleurs, une certaine antinomie entre les deux processus : la migration des éléments se fait du sang vers le tissu nerveux dans les processus aigus (méningo-encéphalite); il se fait du tissu nerveux vers le sang dans les processus chroniques (démence sénile). Le mécanisme peut d'ailleurs être mixte; de

même les deux phénomènes peuvent se succéder.

La quantité de lipides amenée par les éléments cellulaires dans le L. C. R. ne semble pas, toutefois, être très importante. La circulation du L. C. R. est très lente dans ces fins culs-de-sac que sont les espaces périvasculaires, où la capillarité vient encore rendre plus malaisé cet écoulement. Les lipides d'origine cellulaire ou sanguine vont stagner dans ce milieu, être repris, sans doute, par d'autres cellules et c'est une raison que l'on pourrait donner de l'extrême petitesse de l'extrait lipoïdique total du L. C. R.

KNAUER et HEIDRICH font remarquer que l'augmentation des lipides n'est pas proportionnelle à l'augmentation des éléments cellulaires. Cela ressort aussi de notre courbe n° 2. GERMAIN et BABIN ont également calculé que l'augmentation cellulaire ne saurait expliquer l'augmentation du cholestérol dans la méningite tuberculeuse.

Il n'est donc pas certain que la diapédèse joue un rôle important dans l'enrichissement du L. C. R. en lipides.

c) A côté de cette explication, on peut encore admettre qu'il y a passage des lipides du sang directement à travers la paroi vasculaire.

On sait, en effet, que jusqu'à l'heure actuelle, la théorie de Mestrézat. a prévalu. Pour cet auteur, tous les éléments du L. C. R. préexistent dans le plasma, eau, cristalloïdes; l'albumine du L. C. R. provient, elle aussi, du sang. MESTRÉZAT a prouvé ce fait par la méthode des précipitines; le sérum d'un animal préparé précipite aussi bien les albumines sériques que

celles du L. C. R. Une méthode aussi sensible, aussi élective ne saurait tromper. Pour MESTRÉZAT, le L. C. R. est un dialysat; les différentes substances traversent l'endothélium de plexus choroïdes à la façon d'un filtre. Mais ce filtre n'est pas également perméable à toutes les molécules; il peut y avoir même, concentration relative de certaines substances par rapport aux taux qu'elles ont dans le sang, c'est le cas des anions : Cl^- . Cette concentration trop forte en certaines substances s'explique par des concentrations trop faibles en certains autres corps, la concentration moléculaire étant ainsi rétablie égale des 2 côtés du filtre.

Cette théorie est actuellement discutée. A la suite des travaux de Mac CANCE et WATCHORN en Angleterre, de KAFKA et KRAL, WINTERNITZ et STARY en Allemagne, on admet que le plexus choroïde peut avoir, aussi, un rôle sécréteur. En particulier, Mac CANCE et WATCHORN on fait remarquer que l'ultra-filtrat du plasma n'avait pas la même composition que le L. C. R. en chlore, en bicarbonate; il n'y a pas de doute que l'endothélium choroïdien joue un rôle actif dans la composition du L. C. R.

Ce que l'on sait actuellement, des rapports qui existent entre les lipides du L. C. R. et les lipides du sang, est l'œuvre, à peu près complètement, de PLAUT et RUDY (Z. für des Ges. Neur. und Psych. 1933, T. 146). Ces derniers auteurs ont fait les constatations suivantes :

1°) Il n'y a aucun parallélisme entre le taux du

cholestérol du L. C. R. et celui du cholestérol du sang. Un taux élevé de cholestérol dans le sang peut coïncider avec un taux normal de cholestérol dans le L. C. R. et inversement.

2°) Si l'on expérimente la perméabilité de la barrière hémoliquidienne à l'ion Br, il arrive qu'on constate une perméabilité normale ou diminuée au Br, alors que le cholestérol est en excès dans le L. C. R. Inversement, la perméabilité au Br peut être exagérée et le taux du cholestérol normal

3°) L'ingestion masive de cholestérol chez l'homme et chez le lapin peut entraîner une augmentation importante du cholestérol sanguin. La cholestérolémie du lapin a, dans certains cas, été multipliée par 9. Pourtant, dans aucun cas on n'a observé de modification dans le chiffre du cholestérol du L. C. R.

4°) Enfin, le cholestérol injecté dans les espaces sous-arachnoïdiens, est rapidement résorbé. Une augmentation du cholestérol dans le L. C. R. ne semble pas pouvoir être expliquée par un défaut de résorption.

PLAUT et RUDY concluent que l'augmentation du cholestérol est un phénomène spécial qui ne dépend pas du comportement sanguin. Il ressort de leur étude que l'origine sanguine du cholestérol du L. C. R. est très douteuse, alors que **l'origine nerveuse** semble probable¹.

(1) A l'appui des résultats de PLAUT et RUDY nous fournissons le résultat que nous venons d'obtenir dans un cas de néphrose

d) Ainsi, on est amené à penser que l'origine d'une partie au moins des lipides est d'origine nerveuse; mais, comment les substances lipoïdiques de désintégration arrivent-elles aux espaces lymphatiques interstitiels, si leur transport par les éléments cellulaires ne suffit pas à l'expliquer complètement.

C'est ici que peuvent se placer quelques travaux modernes sur le pouvoir neurolytique du L. C. R. normal et pathologique. SPERANSKY, le premier en 1926, ALDO RIVELA GRECCO, GALKIN ensuite, ont constaté que le L. C. R. avait la propriété d'attaquer et de dissoudre un fragment de tissu nerveux prélevé aseptiquement et mis à son contact à l'étuve. Ces expériences ont été contestées par GOZZANO et RIZZO. Il ressort cependant d'un travail de MECO 1933 que ce pouvoir lipasique du L. C. R. existe bien, et qu'il est variable avec les états pathologiques : il est très intense dans les psychoses toxi-infectieuses, l'état de mal épileptique, la démence sénile. Il est un peu exagéré dans la paralysie générale, les anciennes hémiplegies; il est subnormal dans la démence précoce.

Or, normalement, le L. C. R. baigne profondément les tissus nerveux : si l'on n'admet plus l'hypothèse de Von Monakow, d'après laquelle il y aurait un véritable flux de L. C. R. des ventricules vers le cor-

lipoïdique (syndrome mixte) actuellement en traitement dans le service de notre Maître le Professeur LEREBoullet.

Sang : Cholestérol 3 gr. $\frac{0}{100}$; L. C. R. Cholestérol 3 mgr. 1 $\frac{0}{100}$;

Lipides totaux 18 gr. $\frac{0}{100}$; Lip. totaux 20 mgr.

Chez cette adolescente de 15 ans dont le cerveau et les méninges n'ont jamais été lésés, les lipides du L. C. R. ont gardé leur taux normal en dépit de l'augmentation des lipides du sang.

tex, à travers la masse nerveuse, des expériences assez récentes permettent du moins d'affirmer la pénétration du L. C. R. dans la substance blanche. C'est ainsi que CESTAN et RISER, en injectant chez l'animal un mélange de ferrocyanure de potassium et de citrate de fer dans les espaces sous-arachnoïdiens pu ventriculaires, ont vu pénétrer le colorant dans le fond des gaines périvasculaires et même dans la couche superficielle de la substance blanche voisine.

Il est dès lors possible d'admettre que le L. C. R. puisse dissoudre les parties modifiées qu'il est susceptible d'atteindre, ce qui se comprend d'autant mieux qu'un raptus vasculaire, une prolifération cancéreuse, en lésant les dispositifs périvasculaires expose davantage le tissu nerveux malade à l'action du L. C. R.

Remarquons en passant que les chiffres d'extrait lipoïdique que nous avons rencontrés dans les différentes affections, varient parallèlement, en première analyse, avec le pouvoir lipasique, tel que l'auteur italien l'a mesuré ¹.

En résumé, la discussion des faits physiologiques montre qu'il est possible d'envisager pour les lipides du L. C. R. une origine nerveuse. Nous allons voir si les résultats de l'analyse chimique des lipides du L. C. R. sont favorables à cette explication.

(1) LEHMANN-FACIUS a décrit en 1937 une méthode sérologique qui tente à prouver la présence de substances de désintégration du tissu nerveux dans le L. C. R. Cet auteur prend pour antigène un extrait alcoolique de lipoides cérébraux auquel il ajoute des phosphatides cérébraux préparés suivant une technique particulière. En présence de certains L. C. R. on peut obtenir des phénomènes de floculation, en particulier dans la schizophrénie.

Il se trouve en effet, que la teneur de l'extrait lipoidique de la substance blanche, de la substance grise, du sérum, contiennent des proportions très dissimilaires de cholestérol et de phosphatides (ou de phosphore lipoidique). Il était donc permis d'espérer, qu'en comparant la teneur en cholestérol et en phosphore de ces différents extraits lipoidiques, avec la teneur en ces mêmes éléments de l'extrait lipoidique du L. C. R., on pourrait avoir une idée de l'origine des graisses du L. C. R.

La difficulté est évidemment, l'extrême petitesse de l'extrait lipoidique total du L. C. R. et l'erreur relative, forcément importante, qui s'attache à de pareils dosages.

D'autre part, il est hasardeux de croire à la fixité absolue de la composition de l'extrait lipoidique d'un tissu. A l'état pathologique, cette composition peut varier, comme l'ont montré les analyses de P. LAURIE sur le cerveau humain.

Nous n'avons étudié que le cas de l'extrait lipoidique normal et de l'extrait lipoidique dans la paralysie générale. Nous avons essayé, autant que possible, de nous mettre à l'abri des deux causes d'erreur signalées ci-dessus, de la façon suivante :

1) Nous avons opéré sur de grandes quantités de L. C. R. en mélangeant les échantillons :

70,1 cc. de L. C. R. normal, prélevés sur 4 sujets (voir plus haut).

193,1 cc. de L. C. R. de P. G., prélevés sur 6 individus chez lesquels des dosages de lipides faits préala-

blement avaient montré une élévation nette, quoique plus ou moins importante, du taux de l'extrait lipoïdique.

2) Nous avons prélevé de petites quantités de substance grise et de substance blanche sur 2 cerveaux : l'un était celui d'un sujet terrassé par une hémorragie cérébrale 32 heures auparavant (son cerveau a été considéré comme normal); l'autre, celui d'un P. G. mort depuis 46 heures.

Nous avons prélevé également du sang chez les sujets normaux et P. G. que nous avons ponctionnés.

3) Sur ces échantillons de substance nerveuse ou de sérum sanguin dont le poids n'excédait pas 50 mgr., nous avons préparé l'extrait lipoïdique, par la méthode qui nous avait servi à la préparation de l'extrait lipoïdique du L. C. R. De la sorte, les mêmes méthodes étant employées dans des conditions voisines au point de vue du poids des matières premières, la valeur comparative des différents résultats persiste et l'erreur faite sur les rapports se trouve, du même coup, diminuée.

Voici nos résultats :

*Pourcentage des différentes fractions dans
les extraits lipoidiques totaux.*

	Glycérides, Acides gras, Insaponifiable X	Cholestérol	Phosphatides	Poids de l'Extrait lipoidique total analysé
Sang normal.				
Moyenne de 2 do- sages	59,2	30	13,2	13 mgr.
Sang de P. G. ..	68,4	24	7,6	10 mgr.
L. C. R. normal				
70 cc.	76,4	10	7,5	2 mgr. 2
L. C. R. de P. G.				
193 cc.	84,6	6	9,4	8 mgr. 3
<i>Cerveau normal</i>				
Subst. blanche ...	53,4	19	27,6	31 mgr.
Subst. grise	44,2	8,3	47,5	18 mgr.
<i>Cerveau de P. G.</i>				
Subst. blanche ...	52	27	21	46 mgr.
Subst. grise	59	14	26,5	18 mgr.

Nous avons calculé, d'une façon approximative, le pourcentage des phosphatides de l'extrait lipoidique en admettant que le phosphore lipoidique représente 3 % de leur masse. Nous avons additionné le poids des phosphatides à celui du cholestérol, rapporté à 100 gr. de graisse. Par différence, on obtient le poids de la fraction restante : glycérides, acides gras libres, insaponifiable X.

Des chiffres, établis sur des prises d'essai si minimes

apparaissent évidemment comme contestables. En particulier, une erreur portant sur le P. lipoïdique, dont la minéralisation demande des précautions, peut entraîner un certain remaniement dans le pourcentage des différentes fractions. Nous produisons ces chiffres, en voyant d'abord en eux une méthode de travail et une indication. Cependant, comme il s'agit surtout de dosages comparatifs, où l'erreur absolu est beaucoup moins grave que l'erreur relative, nous considérons comme très vraisemblable les conclusions suivantes, émises toutefois avec les réserves qui s'imposent.

1) La plus grande partie des graisses du *L. C. R. normal* est constituée par la fraction glycérides, acides gras, insaponifiable X. Cette fraction est bien plus importante, dans ces graisses, qu'elle ne l'est dans les graisses du sang et du cerveau.

Or, nécessairement, les lipides du *L. C. R.* proviennent de ces deux sources, ou au moins, de l'une d'entre elles : il a donc fallu que les lipides originels soient l'objet d'une altération, d'une véritable *digestion locale*. Ainsi s'explique l'augmentation de leur pourcentage en glycérides, acides gras, insaponifiable X et la diminution de leur pourcentage en phosphore et en cholestérol, par rapport aux lipides du sang ou du tissu nerveux.

Dès lors, il devient difficile de préjuger de l'origine des lipides du *L. C. R. normal*, d'après les résultats de leur analyse. Toutefois, ils se rapprochent des graisses du sang par leur teneur en phosphore; et nous pensons que c'est un caractère plus important, pour la

détermination de leur origine, que leur teneur en cholestérol.

2) Dans la *paralysie générale*, on constate les faits suivants par comparaison avec la normale :

a) Dans les *graisses du L. C. R.*, il y a augmentation relative du phosphore lipoïdique; diminution relative du cholestérol; augmentation relative de la fraction glycérides, acides gras, insaponifiables X.

b) Dans les *graisses du cerveau*, substance blanche et substance grise, il y a diminution relative du phosphore lipoïdique; augmentation relative du cholestérol; diminution relative de la fraction glycérides, acides gras, insaponifiable X (surtout dans la substance grise). Les modifications sont considérables.

c) Dans les *graisses du sang*, il y a diminution relative du phosphore lipoïdique; diminution relative légère du cholestérol; augmentation légère de la fraction glycérides, acides gras, insaponifiable X.

Comment peut-on interpréter les modifications du L. C. R. dans la *paralysie générale* :

a) L'augmentation relative incontestable de la fraction glycérides, acides gras, insaponifiable X prouve l'intensité du processus de désintégration des graisses dans le L. C. R.

b) L'augmentation relative du phosphore lipoïdique prouve que les phosphatides sont déversés en excès dans le L. C. R. pour que leur taux reste exagéré, malgré l'intensité du processus lipasique.

c) La source de ces phosphatides ne peut être que la substance nerveuse, puisqu'il se trouve que le

taux des phosphatides est un peu plus élevé dans le L. C. R. des paralytiques généraux que dans leur sang. A chiffres comparables, en tous cas, il s'élève dans le L. C. R. alors qu'il diminue dans le sang.

d) D'ailleurs le processus de désintégration, dans le cerveau des P. G., porte surtout les phosphatides et ceci particulièrement, dans la substance grise.

e) Nous constatons encore un fait remarquable : l'enrichissement considérable du cerveau en cholestérol dans la paralysie générale. Ceci marche de pair avec un appauvrissement relatif du sang et du L. C. R. en cette substance.

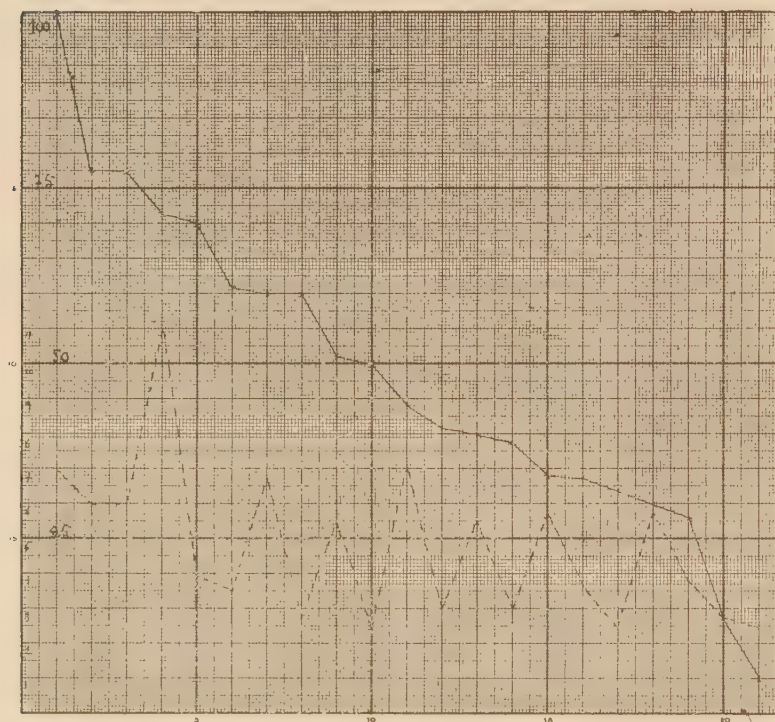
Il est difficile d'admettre, pour expliquer ce fait, qu'il y ait fonte élective des phosphatides du cerveau, avec conservation du cholestérol cérébral d'où augmentation du rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phosphatides}}$ dans le cerveau.

Comment se ferait-il, en effet, que dans le L. C. R. des P. G., où les processus de destruction doivent être voisins de ceux qui se passent dans l'intérieur du tissu nerveux malade, on observe le phénomène inverse, c'est-à-dire, l'abaissement du pourcentage en cholestérol, l'élévation du pourcentage en phosphatides.

Il est beaucoup plus rationnel d'imaginer un *enrichissement* du cerveau en cholestérol. Sans doute s'agit-il là, d'un phénomène de fixation, de précipitation du cholestérol, d'où qu'il vienne, sang ou L. C. R. La pathologie infectieuse fournit, d'ailleurs d'autres exemples de ce processus.

f) Le métabolisme pathologique du cholestérol est

donc, dans les éléments nerveux, essentiellement une fixation, une précipitation de ce corps sur les tissus malades. Sa teneur dans le L. C. R. paraît liée à l'intensité de ce mécanisme de fixation; il nous est, en tout cas difficile d'admettre que son augmentation soit le reflet des processus de désintégration nerveuse.



COURBE N° III.

— Taux de l'extract lipidique en mgr. au litre de L. C. R.
—— Taux du cholestérol en mgr. au litre de L. C. R. (échelle dix fois plus grande que la précédente).
Paralysie générale.

C'est le chiffre de l'extract lipidique qui renseigne le mieux sur ce point : nous l'avons démontré dans la

P. G. : nous fournissons une courbe comparative de la teneur en extrait lipoidique et en cholestérol, dans

20 cas de P.G. : le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{ext. lipoidique}}$ y apparaît

comme très variable, soumis à des causes fortuites et non pas à la désintégration spéciale d'un tissu dont le rapport lipocytyque est, en gros, si constant.

3) Nous terminerons en reprenant l'étude rapide de la courbe 1, contruite avec les chiffres donnés par KNAUER et HEIDRICH dans l'étude de l'extrait lipoidique et des phosphatides du L. C. R. dans les états post-commotionnels.

Chaque fois que dans ces cas on observe une augmentation de l'extrait lipoidique total, on observe une chute du taux des phosphatides. C'est l'inverse de ce qui se passe dans la P. G. : la baisse du rapport $\frac{\text{phosphatides}}{\text{ext. lipoidique}}$ fait penser ici que l'augmentation des li-

pides du L. C. R. *est liée au passage dans le L. C. R. des graisses venues du sang.*

Nous voyons donc que le mécanisme de l'augmentation de l'extrait lipoidique n'est pas univoque : tan-

tôt, il est lié au passage dans le L. C. R. de substances de désintégration nerveuse (cas de la P. G.) et tantôt au passage des lipides du sang (cas des états post-commotionnels).

CONCLUSIONS

I. — L'étude du cholestérol dans le L. C. R. a retenu l'attention de nombreux auteurs depuis quelques années. Des travaux importants ont déjà paru sur cette question.

KNAUER et HEIDRICH ont été les seuls, jusqu'ici, à publier un travail d'ensemble sur les lipoides et les phosphatides du L. C. R. (1931-1932). Encore, ces derniers auteurs travaillaient-ils sur des quantités de liquide atteignant au moins 100 cc., prélevées en vue d'une encéphalographie.

II. — Nous présentons une méthode qui permet l'étude de l'extrait lipoidique, du cholestérol, du phosphore lipoidique sur une quantité moyenne de L. C. R. de 15 cc. (10 à 20). Cette technique se recommande par sa simplicité; elle est précise, au moins d'une façon très suffisante pour les besoins de la clinique.

III. — Nous avons examiné jusqu'à ce jour, par cette méthode, un nombre encore restreint de L. C. R. normaux ou pathologiques; nous pensons toutefois que le chiffre physiologique du taux de l'extrait lipoidique total est aux environs de 30 milligrammes par litre; celui du cholestérol entre 1 et 2 mgr. par

litre; celui du phosphore lipoidique près de 0 mgr. 1; ce dernier chiffre toutefois, ne doit être qu'assez approché.

IV. — Notre étude, sur les cas pathologiques, a confirmé, en général, les résultats déjà acquis en ce qui concerne l'étude des variations du cholestérol. Les variations de cette substance apparaissent minimes, assez capricieuses; il semble qu'une augmentation du cholestérol au-dessus de 3 mgr. ait une valeur pathologique certaine; mais cette augmentation n'est pathognomonique d'aucun état particulier.

V. — L'étude des variations du taux des lipoides totaux est désormais possible en clinique. Nos résultats corroborent ceux de KNAUER et HEIDRICH avaient donnés en opérant sur des quantités massives de L. C. R. Nous ne reprendrons ici que ce qui nous est personnel :

a) L'augmentation de l'extrait lipoidique marche de pair avec l'augmentation de l'albuminose rachidienne; mais si l'on fixe en première analyse le taux normal de l'albumine à 25 cgr. au litre, celui de l'extrait lipoidique à 25 mgr., l'augmentation relative qui porte sur l'extrait lipoidique peut être beaucoup plus importante que celle qui porte sur l'albuminose.

b) Une étude sur 23 cas de P. G. nous permet de constater qu'une augmentation de l'extrait lipoidique s'associe souvent à une augmentation du cholestérol :

mais le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{P. lipoidique}}$ est variable suivant les cas.

c) L'augmentation des lipides dans la P. G. est d'autant plus élevée que le processus évolutif actuel est plus actif. Une très forte augmentation, persistant après l'épreuve du traitement, comporte un pronostic mental et vital grave. Inversement, on voit s'abaisser les lipides lorsque le malade s'améliore, au moins du point de vue biologique.

d) Dans les ramolissements cérébraux, lipides et cholestérol du L. C. R. sont très élevés dans les premiers jours. Ils reprennent progressivement leur taux normal.

Ils sont également élevés dans les hémorragies cérébrales et la cérébro-sclérose.

e) L'augmentation des lipides paraît variable dans les tumeurs cérébrales et médullaires.

f) Au cours des maladies mentales l'extrait lipoïdique peut s'élever nettement avec ou sans augmentation du cholestérol. Il en est ainsi dans 2 cas de mélancolie; dans un cas de psychose hallucinatoire; dans 2 cas sur 4 de démence précoce.

Toutefois, lorsque le malade est fixé dans la démence, le chiffre des lipides retombe à la normale, ou même au-dessous de la normale. C'est le cas de 2 de nos démences précoces, de 2 anciens P. G., d'un idiot congénital, d'une démence alcoolique chronique. Tout se passe comme si aucun processus actif d'évolution n'était plus en éveil.

VI. — Nous avons cherché à préciser l'origine des lipides céphalo-rachidiens. Deux hypothèses sont

possibles : ou bien ils proviennent du plasma sanguin ou bien ils proviennent de la désintégration du système nerveux.

Pour résoudre ce problème, nous avons comparé la teneur en phosphore et en cholestérol des lipides du L. C. R. avec la teneur en ces éléments des lipides du sang et du cerveau, normaux et pathologiques. Nous nous sommes servis également des chiffres indiqués par KNAUER et HEIDRICH.

Nous avons examiné de ce point de vue le L. C. R. normal; le L. C. R. dans la P. G.; dans les états post-commotionnels.

Dans le L. C. R. normal, les lipides ont une origine difficile à préciser.

Dans les lipides céphalo-rachidiens de P. G. l'augmentation des lipides semblent provenir en partie au moins, d'une désintégration des tissus du système nerveux central.

Dans les états post-commotionnels, ils semblent provenir du sang.

Toutefois, nos résultats portent, dans l'ensemble, sur un trop petit nombre de cas. Nous avons exposé ici les résultats d'un travail en cours; nous comptons sur l'avenir pour améliorer nos techniques et élargir notre enquête.

Vu : Le Président de la Thèse,
LEREBOULLET.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUTENRIEHT et FUNK. — *Munch. Med. Wschr.*, 14, 1243, 1913.
- BARTH. — *Arch. fur. Psych.*, 105, 191, 225, 1936.
- BERTRAND (Ivan). — *Traité de Physiologie Roger et Binet*, T. IX, les désintégrations nerveuses.
- BETSCHOV. — *J. Physiol. et Path. gen.*, 21, 1923.
- BLOOR. — *J. of biol. Chem.*, 77, 53, 1928.
- BLOOR. — *J. of biol. Chem.* 82, 273, 1929.
- BUCHLER. — *Mschr. Psychiatr.*, 63, 275, 1927.
- BURGER. — *Erg. Med.*, 34, 583, 1928.
- CAYLA (Jean). — Recherche sur les orthophosphates minéraux. *Th. Montpellier*, 1934.
- CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGNANT. — *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 70, 855, 1911.
- CLAUDE (H.), DUBLINEAU (J.), Mlle BONNARD. — *Biologie med.*, 25, p. 97, 1935.
- DENIGES, CHELLES et LABAT. — *Précis de Chimie analytique*, Maloine, 1930.
- DUNCAN. — *J. Ment. Sci.*, 76, 284, 1930.
- EDERLE (W.). — *Nervenheilk*, 10, p. 190-192, 1937.
- EPSTEIN (E.). *L. Lichtenstein Klin. Woch.*, 11, p. 1028-1031, 1932.
- *Klin. Woch.*, 10, 1601, 1931 et 11, 1031, 1932.
- ESKUCHEN et LICKINT. — *Z. Neur.*, 113, 214, 1928.

- GALKIN. — *Zeitsch f. ges. Experim. Med.*, 84, p. 510-517, 1932.
- GERMAIN et BABIN. — *Soc. Med. Hx. de Paris*, 1203-1206, 1937.
- GLETTENBURG. — *Dtsch. Z. Nervenheilk*, 136, 1935.
- GOODALL. — *Lancet*, 216-384, 1929.
- GRECCO (Aldo-Rivela). — *Academia Medica*, 1931-3.
- GREENFELD. — *Edinburgh Med. Journal*, 43, 573-586, 1936.
- GUGGENHEIM. — *Les amines biologiques*, Paris. Bailliers, 1934.
- HOLTHAUS, WICHMANN. — *Arch. fur Psych.*, 102-147, 1936.
- KAFKA. — *Le L. C. R.*, Leipzig und Wien (Franz Durticke, 1930).
- KNAUER et HEIDRICH. — *Z. fur die ges. Neur. und Psych.*, 136-483, 1931.
- KULKOW et SCHAMHAROW. — *Z. fur die ges. Neur. und Psych.* 113-193, 1928.
- LAURIE. — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 15, 418-425, 1933.
- LEHMANN-FACIUS. — *Certsch fur die ges. Neur. und Psych.*, 138, 109-116, 1937.
- LESNE, LIÈVRE, BOQUIEN. — *Bull. Soc. Med. Hx*, 48-610, 1932.
- LESNE, CLÉMENT, GUILLAIN. — *Bull. Soc. Med. Hx.*, 48, 1555, 1932.
- MAI. — *Z. Kinderheilk*, 55, 12, 1933.
- MECO. — *Revue de Pat. nerv.*, 41, 619-637, 1933.
- MERZ. — *Z. Physiol. Chem.*, 196, 10, 1931.
- MESTREZAT. — *Le liquide céphalo-rachidien. Thèse Paris*, 1911.
- MORAWITZ et MOREAU. — *Arch. franco-belge. Chir.*, 32, 697, 1930.

- WOCHIMOWSKI. — *J. de Physiol. et de Pathol. génér.*, 35, 746-750, 1937.
- PERETZ. — *Zeitsch. f. immunisat. und exper. Therap.*, 61, p. 387-396, 1929.
- PLAUT et RUDY. — *Zeitsch. f. des Ges. Neur. und Psych.*, 148, p. 423-436, 1933, 146, p. 229-276, 1933.
- PLAUT. — *Zeitsch. f. die ges. Neur. und Psych.*, 150, p. 172-183, 1934.
- ROZEN, KRASNOW, NOKIN (J.). — *Arch. Neurol. and Psych.*, 28, 399-404, 1932.
- RISER. — Le liquide céphalo-rachidien, 1934.
- SEUBERLING (Otto). — *Zeittsch. für die ges. Neur. und Psych.*, 158, 104-109, 1937.
- SPERANSKY. — *Ann. Inst. Pasteur*, 40-755, 1926.
- STERN. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 97 et T. 99.
- TARGOWLA, BADONNEL et BERMAN. — *Encéphale*, 18, 138, 1923.
- VAN BOGAERT. — Une nouvelle forme de lipidose généralisée à cholestérine, *Masson*, 1937.

